

# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA  
Departamento de Farmacología



## TESIS DOCTORAL

**Atención farmacéutica hospitalaria en pacientes en tratamiento con  
antineoplásicos orales**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**María José Aguilera Vizcaíno**

Directores

M<sup>a</sup> Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado  
Ignacio García Escobar

**Madrid, 2014**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**

Departamento de Farmacología



**ATENCIÓN FARMACÉUTICA HOSPITALARIA EN PACIENTES EN  
TRATAMIENTO CON ANTINEOPLÁSICOS ORALES**

Memoria para optar al grado de Doctor en Farmacia presentada por  
María José Aguilera Vizcaíno

Madrid 2014



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**Departamento de Farmacología**



Dra. Dña. M<sup>a</sup> Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado, Profesora Titular del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, y Dr. D. Ignacio García Escobar, Médico Adjunto del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Puerta de Hierro.

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral presentada por Dña. María José Aguilera Vizcaíno, titulada “Atención farmacéutica hospitalaria en pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales”, ha sido realizada bajo nuestra inmediata dirección y asesoramiento, reuniendo todos los requisitos necesarios para optar al grado de Doctor en Farmacia.

Concluido el trabajo, autorizamos su presentación para que sea juzgada por el Tribunal correspondiente.

Madrid, Julio 2014

Dra. M<sup>a</sup> Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado

Dr. Ignacio García Escobar



## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Dña. Pilar Gómez Serranillos, por aceptar la dirección de éste trabajo, acompañarme durante todo el proceso, por compartir conmigo su tiempo, todos sus consejos, su profesionalidad y sus enseñanzas.

Al Dr. D. Ignacio García Escobar por haberme guiado en el complejo mundo de la oncología y del paciente oncológico.

Al Servicio de Farmacia del Hospital Universitario 12 de Octubre, por enseñarme y compartir conmigo tantas cosas.

A David y Javier, por su colaboración a la hora de resolver los aspectos estadísticos.

A mis padres por estar siempre a mi lado, por toda su ayuda y apoyo.

A mi hermano, mis suegros y cuñados, a mi tía Inma, mi abuela y a toda mi familia, por vuestro cariño incondicional en los peores momentos durante el desarrollo de éste trabajo.

A mi marido, porque sin su ánimo y paciencia en tantísimas ocasiones ésto no hubiera sido posible. Gracias por la confianza depositada en mí desde el principio. A mi pequeñín, por transmitirme tanta fuerza, y a mi niña, que siempre está y estará conmigo. Os dedico mi Tesis Doctoral.



## ABREVIATURAS

5-FU	5-Fluorouracilo
AF	Atención Farmacéutica
AINES	Antiinflamatorios No Esteroideos
AO	Antineoplásicos Orales
Ara-C	Citarabina
ATP	Adenosina Trifosfato
AUC	Área Bajo la Curva
CAM	Comunidad Autónoma de Madrid
C <sub>max</sub>	Concentración máxima
COX	Ciclooxigenasa
C <sub>p</sub>	Concentración Plasmática
CYP	Citocromo
EGFR	Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico
EM	Error de Medicación
FDA	Food and Drug Administration
FGFR	Familia del Receptor de Crecimiento Fibroblástico
GIST	Tumores del estroma gastrointestinal
gp-P	Glicoproteína-P
HCT	Hidroclorotiazida
IARC	Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer
IECAS	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IF	Interacción Farmacológica
IFA	Interacción Fármaco-Alimento
INE	Instituto Nacional de Estadística
INR	Índice internacional normalizado
ISRS	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
i.v	Intravenoso
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
MTX	Metotrexato
OMS	Organización Mundial de la Salud
ORL	Otorrinolaringológico



PDGFR	Receptor del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas
p-NET	Tumores neuroendocrinos pancreáticos
PRM	Problemas Relacionados con Medicamentos
RNM	Resultados Negativos Asociados a la Medicación
RTK	Receptor de Tirosina Quinasa
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SERMAS	Servicio Madrileño de Salud
SNC	Sistema Nervioso Central
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TOD	Tumor de Origen Desconocido
UE	Unión Europea
UGT	Uridin-5'-difosfato-Glucuronil Transferasa
Vd	Volumen de distribución
VEGF	Receptor del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular

# ***Índice***



# ÍNDICE

▪ I. INTRODUCCIÓN .....	11
▪ II. OBJETIVO .....	17
▪ III. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	21
III.1. Paciente oncológico y cáncer .....	23
III.1.1. Epidemiología del cáncer .....	23
III.1.2. El paciente oncológico .....	30
III.1.3. Efectos adversos de la quimioterapia .....	36
III.2. Fármacos antineoplásicos .....	38
III.2.1. Quimioterapia .....	38
III.2.2. Clasificación quimioterápica .....	42
III.2.3. Principales fármacos antineoplásicos .....	44
III.2.3.1. Alquilantes .....	45
III.2.3.2. Derivados de platino .....	46
III.2.3.3. Antimetabolitos .....	47
III.2.3.4. Fármacos que interaccionan con topoisomerasas .....	48
III.2.3.5. Fármacos que interaccionan con microtúbulos .....	49
III.2.3.6. Fármacos hormonales .....	50
III.2.3.7. Tratamientos biológicos .....	50
III.2.3.8. Otros .....	56
III.2.4. Antineoplásicos orales .....	56
III.3. Interacciones farmacológicas .....	64
III.3.1. Definición y clasificación .....	64
III.3.2. Factores que influyen en su aparición .....	69
III.3.3. Interacciones farmacológicas en la práctica clínica .....	70
III.3.4. Interacciones farmacológicas y fármacos antineoplásicos .....	71
III.3.4.1. Mecanismos implicados .....	71
III.3.4.2. Fármacos antineoplásicos .....	74
III.3.4.3. Medicación de soporte .....	84
III.3.4.4. Plantas medicinales .....	88
III.3.4.5. Alimentos .....	93
III.4. Atención farmacéutica .....	96

▪ <b>IV. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	101
<b>IV.1. Entorno asistencial</b> .....	103
IV.1.1. Área sanitaria .....	103
IV.1.2. Hospital .....	105
IV.1.3. Servicio de Farmacia Hospitalaria .....	107
IV.1.4. Servicio de Oncología Médica .....	111
<b>IV.2. Población de estudio</b> .....	113
IV.2.1. Criterios de inclusión .....	113
IV.2.2. Criterios de exclusión .....	113
IV.2.3. El paciente oncológico y tipos de neoplasias en la población en estudio	113
<b>IV.3. Diseño del estudio.</b> .....	119
IV.3.1. Descripción. ....	119
IV.3.2. Antineoplásicos orales de dispensación hospitalaria. ....	119
<b>IV.4. Desarrollo.</b> .....	123
IV.4.1. Ámbito temporal. ....	123
IV.4.2. Bases de datos y hoja de recogida de datos. ....	123
IV.4.3. Codificación de medicamentos para el análisis de grupos terapéuticos. .	128
<b>IV.5. Variables de estudio.</b> .....	129
IV.5.1. Relacionadas con el paciente. ....	129
IV.5.2. Relacionadas con la enfermedad. ....	129
IV.5.3. Relacionadas con la terapia de cada paciente. ....	129
IV.5.4. Relacionadas con las interacciones farmacológicas. ....	130
<b>IV.6. Las interacciones farmacológicas.</b> .....	131
IV.6.1. Evaluación de las interacciones y selección de fuentes. ....	131
IV.6.2. Detección de las interacciones farmacológicas. ....	133
IV.6.3. Interacciones farmacológicas de antineoplásicos orales de dispensación hospitalaria incluidos en el estudio. ....	134
IV.6.4. Análisis global de las interacciones farmacológicas. ....	140
<b>IV.7. Factores asociados a las interacciones farmacológicas con fármacos     antineoplásicos.</b> .....	141
<b>IV.8. Análisis de datos.</b> .....	142
<b>IV.9. Problemas relacionados con medicamentos y resultados negativos     asociados a la medicación.</b> .....	143

▪ <b>V. RESULTADOS.</b>	145
<b>V.1. Población de estudio.</b>	147
V.1.1. Descripción general.	147
V.1.2. Características de la población en estudio en relación con la enfermedad.	149
<b>V.2. Terapia farmacológica.</b>	156
<b>V.3. Interacciones farmacológicas.</b>	164
V.3.1. Interacciones de los antineoplásicos orales.	164
V.3.1.1. Tipo de interacciones farmacológicas.	168
V.3.1.2. Fármacos que interactúan con los antineoplásicos orales	171
V.3.1.3. Severidad de las Interacciones farmacológicas.	174
V.3.1.4. Tipo de documentación.	174
V.3.1.5. Descripción de las interacciones farmacológicas.	175
V.3.2. Análisis global de las interacciones farmacológicas.	193
V.3.2.1. Tipo de interacciones.	195
V.3.2.2. Fármacos implicados en las interacciones	197
V.3.2.3. Nivel de severidad y tipo de documentación	198
V.3.2.4. Descripción de las interacciones	199
<b>V.4. Factores asociados a las interacciones farmacológicas con fármacos antineoplásicos.</b>	209
V.4.1. Tipo de tumor.	209
V.4.1.1. Interacción farmacológica con el antineoplásico oral.	209
V.4.1.2. Tipo de interacción farmacológica.	210
V.4.1.3. Nivel de severidad.	211
V.4.2. Presencia metástasis.	212
V.4.2.1. Interacción farmacológica con el antineoplásico oral.	212
V.4.2.2. Tipo de interacción farmacológica.	213
V.4.2.3. Nivel de severidad.	213
V.4.3. Número de fármacos.	214
V.4.3.1. Interacción farmacológica con el antineoplásico oral.	214
V.4.3.2. Nivel de severidad.	214
V.4.4. Sexo.	215
V.4.4.1. Interacción farmacológica con el antineoplásico oral.	215
V.4.4.2. Tipo de interacción farmacológica.	215
V.4.4.3. Nivel de severidad.	216
V.4.5. Edad.	216

V.4.5.1. Interacción farmacológica con el antineoplásico oral. ....	216
V.4.5.2. Tipo de interacción farmacológica. ....	217
V.4.5.3. Nivel de severidad. ....	217
<b>V.5. Estudio de los PRM y RNM detectados en la población seleccionada. ....</b>	<b>218</b>
V.5.1. Problemas relacionados con medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación relacionados con los antineoplásicos orales de dispensación hospitalaria incluidos en el estudio. ....	220
V.5.2. Problemas relacionados con medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación relacionados con otros fármacos. ....	223
■ <b>VI. DISCUSIÓN. ....</b>	<b>227</b>
■ <b>VII. CONCLUSIONES. ....</b>	<b>249</b>
■ <b>VIII. BIBLIOGRAFÍA. ....</b>	<b>253</b>
■ <b>IX. RESUMEN EN INGLÉS. ....</b>	<b>289</b>
■ <b>X. ANEXOS. ....</b>	<b>295</b>
<b>Anexo I. Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario 12 de             Octubre de Madrid. ....</b>	<b>297</b>
<b>Anexo II. Hoja de recogida de datos de los pacientes. ....</b>	<b>301</b>
<b>Anexo III. Hoja de recogida de datos de las Interacciones Farmacológicas. ....</b>	<b>305</b>

# ***Introducción***





## I. INTRODUCCIÓN

El cáncer es actualmente uno de los problemas de salud más importantes en la mayoría de los países occidentales por su frecuencia y letalidad, por el sufrimiento humano que provoca, por los recursos sanitarios implicados en su asistencia y por los numerosos interrogantes existentes sobre su etiología.<sup>1,2</sup> Los estudios epidemiológicos demuestran que la mayor parte de los cánceres desarrollados en humanos (70-90%) se relacionan con factores exógenos o ambientales potencialmente previsibles (tabaco, alcohol, dieta, factores ocupacionales, contaminación ambiental, radiaciones, fármacos, virus, bacterias) y con factores endógenos (principalmente factores genéticos).<sup>3 4,5,6,7</sup>

Según los últimos datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE)<sup>8</sup> los tumores han sido la segunda causa de muerte en la población, siendo responsables de 27,5 de cada 100 defunciones. En el año 2012 en España, la incidencia del cáncer ha sido de 215.534 casos (alrededor de 2/3 partes en pacientes mayores de 65 años) y el número de muertes fue de 102.762 casos (3/4 partes mayores de 65 años). Se observa que el cáncer con mayor incidencia es el colorrectal (15%), el que produce una mayor mortalidad es el de pulmón (20,6%) y el que tiene una prevalencia a 5 años más alta es el de mama (17,9%).<sup>9,10</sup>

El tratamiento del cáncer varía en función del tipo de neoplasia y de su estadio, siendo frecuente la utilización de quimioterapia, radioterapia y fármacos de soporte. En los últimos años, son muchos los antineoplásicos vía oral (AO) que se han introducido en terapéutica. En comparación con la terapia intravenosa, la terapia oral presenta ventajas como la flexibilidad en cuanto a lugar y tiempo de administración (lo cual se traduce en una mayor comodidad para el paciente y una mayor autonomía) y la disminución de las complicaciones y costes de la vía intravenosa. Estas ventajas de los antineoplásicos orales se traducen en una mejora en la calidad de vida, objetivo importante a alcanzar en pacientes con cáncer. No obstante, son fármacos no exentos de inconvenientes, entre los que podemos citar como uno de los más relevantes tanto por el factor limitante que suponen como por las consecuencias que pueden implicar en el paciente, las interacciones entre medicamentos.

El paciente oncológico, además de la enfermedad neoplásica, muchas veces presenta síntomas que requieren tratamiento tales como dolor, astenia, complicaciones orales, alteraciones de la piel, alteraciones nutricionales, deshidratación, trastornos gastrointestinales, trastornos cardiopulmonares, trastornos cognitivos y delirio y trastornos del sueño.<sup>11</sup> Todos ellos son factores que contribuyen al desarrollo de interacciones farmacológicas en este grupo de pacientes. Es importante, además, tener en cuenta que un 60% de los pacientes con cáncer tienen más de 65 años, por lo que habrá que

considerar la disfunción de órganos relacionada con la edad, y que más del 80% presentan otras enfermedades que también requieren medicación.

Hasta el momento actual, son escasos los estudios que centran su atención en las interacciones medicamentosas en pacientes en tratamiento con antineoplásicos y en particular con antineoplásicos orales, centrándose los existentes en poblaciones de pacientes oncológicos polimedicados con una edad media de 60 años, con el objetivo de determinar la frecuencia de interacciones farmacológicas y los factores de riesgo que influyen en su aparición. Cabe destacar las diferencias en la población de estudio de cada uno de ellos, sobre todo en los antineoplásicos incluidos. Algunos trabajos solo incluyen antineoplásicos intravenosos<sup>12,13,14,15,16</sup> mientras que otros sólo consideran pacientes hospitalizados<sup>12</sup> o exclusivamente con un tipo de cáncer determinado<sup>13</sup>, incluso algunos incluyen también pacientes hematológicos en tratamiento con antineoplásicos.<sup>12,14,16,17,18</sup> En este ámbito, adquieren especial importancia las revisiones sistemáticas de interacciones farmacológicas entre AO y medicación concomitante que permiten tener un mayor conocimiento de las mismas.

La toxicidad asociada al tratamiento quimioterápico es otro aspecto muy importante en pacientes oncológicos, no solo por el riesgo vital que puede suponer en algunas circunstancias sino también, de forma importante, por la influencia negativa que ejerce sobre la calidad de vida de los pacientes. Algunos de los efectos adversos más comunes que produce la quimioterapia son: fatiga, náuseas, vómitos, disminución de células sanguíneas, caída del pelo, lesiones en la boca y dolor. En este sentido, la prevención de los efectos secundarios, mediante una información adecuada y personalizada al paciente y de los tratamientos de soporte, logra minimizar su gravedad.

En el entorno hospitalario, adquiere especial importancia la Atención Farmacéutica en pacientes oncológicos, debido a las características intrínsecas de los mismos, la complejidad de sus tratamientos, el estrecho margen terapéutico de los fármacos utilizados, la necesidad de individualización posológica y la alta gravedad potencial de los errores de medicación. No obstante, el número de trabajos publicados sobre Atención Farmacéutica en estos pacientes es reducido y están centrados en prevención y detección de Errores de medicación (EM) en el tratamiento antineoplásico.<sup>19, 20, 21.</sup> Así pues, a pesar de que la población oncológica se caracteriza por ser un grupo con elevado riesgo de sufrir Problemas Relacionados con la Medicación (PRM), son pocos los estudios que investigan estos problemas así como los Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM) en pacientes mayores con cáncer.

Los pacientes con cáncer en tratamiento con antineoplásicos orales son un grupo susceptible de beneficiarse de la Atención Farmacéutica, no sólo en lo referente a las Interacciones Farmacológicas

sino también en el desarrollo de PRM/RNM frecuentes en este grupo de pacientes como son las reacciones adversas. Este aspecto es especialmente importante si tenemos en cuenta que el número de AO comercializados es cada vez mayor, y los trabajos publicados en este sentido son escasos. Medidas como la incorporación de sistemas informáticos y la colaboración entre médicos y farmacéuticos constituyen un pilar fundamental en la prevención de Interacciones y de PRM/RNM en los pacientes oncológicos en tratamiento con antineoplásicos orales, aumentando de esta manera la seguridad y calidad de vida de los pacientes con cáncer.



# ***Objetivo***



## II. OBJETIVO

En este trabajo se lleva a cabo un estudio de atención farmacéutica en pacientes con cáncer en tratamiento con antineoplásicos orales de dispensación hospitalara. El objetivo general del mismo ha sido estimar la prevalencia y relevancia clínica de las interacciones medicamentosas de los principales fármacos antineoplásicos orales a nivel hospitalario. Para ello establecemos como objetivos específicos:

- 1) Conocer y describir las interacciones de antineoplásicos vía oral (AO) de dispensación hospitalaria con el resto de medicación que tienen prescritos los pacientes diagnosticados de neoplasia maligna.
- 2) Estimar la prevalencia, tipo de interacción y nivel de severidad de las Interacciones Farmacológicas (IF) de AO clínicamente relevantes en pacientes oncológicos.
- 3) Determinar factores de riesgo asociados a la mayor presencia de IF con AO.
- 4) Conocer y describir las interacciones entre las medicaciones no antineoplásicas prescritas en estos pacientes.
- 5) Detectar Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM) en la población seleccionada.





# ***Revisión bibliográfica***



### III. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

#### III.1. PACIENTE ONCOLÓGICO Y CÁNCER

##### III.1.1. Epidemiología del cáncer

La existencia del cáncer y por tanto, del paciente oncológico, se conoce desde la antigüedad y ya se menciona en el papiro de Ebers (1500 a.C.). Hipócrates (460-375 a.C.) lo denomina "karkinos" (cangrejo). Fue posiblemente Galeno (131-203 a.C.) el primero en proponer una teoría sobre la carcinogénesis al considerar el cáncer como un desequilibrio entre los humores.<sup>4</sup>

El desarrollo de un tumor maligno requiere interacciones complejas entre factores exógenos y endógenos, produciéndose a través de múltiples estadios. Así, el cáncer puede deberse a la acción de agentes externos que alteran los genes o a fallos en los procesos celulares intrínsecos. Los carcinógenos son agentes que causan mutaciones en protooncogenes, genes supresores y genes reparadores del ADN.

Los estudios epidemiológicos demuestran que la mayor parte de los cánceres desarrollados en humanos (70-90%) se relacionan con factores exógenos o ambientales potencialmente previsibles (tabaco, alcohol, dieta, factores ocupacionales, contaminación ambiental, radiaciones, fármacos, virus, bacterias) y factores endógenos (principalmente factores genéticos).<sup>3,4,5,6,7</sup>

Esta patología es actualmente uno de los problemas de salud más importantes en la mayoría de los países occidentales por su frecuencia y letalidad, por el sufrimiento humano que provoca, por los recursos sanitarios implicados en su asistencia y por los numerosos interrogantes existentes sobre su etiología.<sup>1,2</sup>

Las cifras del cáncer en España son editadas cada año por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), aportando datos sobre incidencia, prevalencia y mortalidad de los cánceres más frecuentes, con el objetivo de que estén disponibles para toda la población en general por su gran valor en muy diferentes ámbitos.

En Enero 2014 se ha publicado el informe GLOBOCAN<sup>9</sup> por parte de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), organismo especializado para el cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con los datos del año 2012 los cuales son los más actualizados a nivel mundial sobre incidencia, prevalencia y mortalidad por cáncer de los 28 tipos más frecuentes de 184 países.

Según este informe, los datos de **incidencia** del cáncer en España en 2012 han sido de 215.534 casos (alrededor de 2/3 partes en pacientes mayores de 65 años), con una tasa estandarizada por edad de 215,5 casos por 100.000 habitantes por año y un riesgo de presentar cáncer antes de los 75 años de 25,1%. La predicción para 2015 es de 227.076 casos, con un crecimiento de nuevos casos que se produce en mayor medida a costa de la población mayor de 65 años. El crecimiento de la población y su envejecimiento explicarían fundamentalmente este incremento.

Por sexos, la incidencia es mayor en hombres respecto de mujeres así como también lo es el incremento previsto para 2015 (Tabla 1 y Figura 1).

Año	Número estimado de nuevos casos	Hombre	Mujer	Ambos sexos
2012		128550	86984	215534
	< 65 años	46202	39225	85427
	> = 65 años	82348	47759	130107
2015		135954	91122	227076
	< 65 años	48555	40487	89042
	> = 65 años	87399	50635	138034

Tabla 1. Incidencia de cáncer en España por edad en 2012 y predicción para 2015<sup>9</sup>

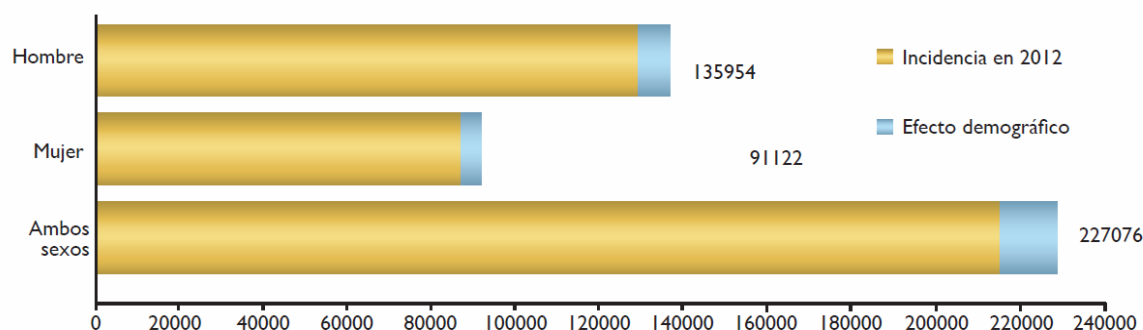


Figura 1. Incidencia de cáncer en España en ambos sexos en 2012 y predicción para 2015<sup>9</sup>

Los cinco tipos de cáncer más frecuentes en España en 2012 han sido los siguientes (Tabla 2):

	Hombre	Mujer	Ambos Sexos
1º	Próstata	Mama	Colorrectal
2º	Pulmón	Colorrectal	Próstata
3º	Colorrectal	Cuerpo de Útero	Pulmón
4º	Vejiga	Pulmón	Mama
5º	Estómago	Ovario	Vejiga

Tabla 2. Localizaciones de cáncer más frecuentes en España en 2012 (según total de número de casos siguiendo orden decreciente).<sup>9</sup>

Respecto a la **mortalidad** por cáncer en España en 2012, el número de muertes fue de 102.762 casos (3/4 partes mayores de 65 años), con una tasa estandarizada por edad de 98,1 casos por 100.000 habitantes por año y un riesgo de fallecer por cáncer antes de los 75 años de 10,2%. La predicción para 2015 es de 108.390 muertes por cáncer, con un crecimiento mayor para la población mayor de 65 años. Por sexos, la mortalidad es mayor en hombres respecto de mujeres así como el incremento previsto para 2015 (Tabla 3 y Figura 2).

Año	Número estimado de casos de muerte por cáncer	Hombre	Mujer	Ambos sexos
2012		63579	39183	102762
	< 65 años	16679	9995	26674
	> = 65 años	46900	29188	76088
2015		67129	41261	108390
	< 65 años	17611	10399	28010
	> = 65 años	49518	30862	80380

Tabla 3. Mortalidad de cáncer en España por edad en 2012 y predicción para 2015.<sup>9</sup>

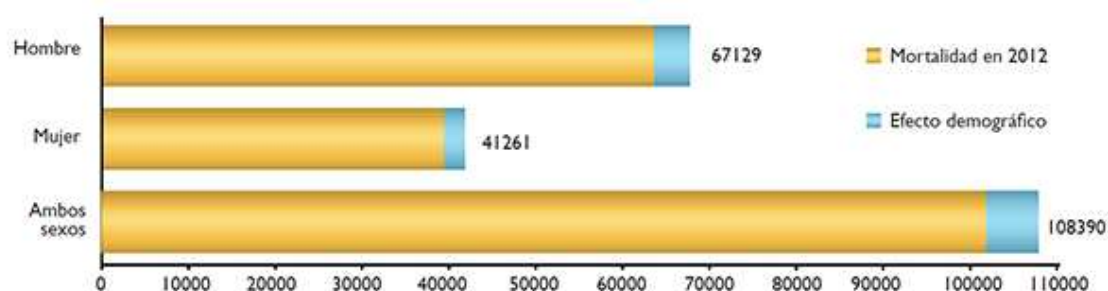


Figura 2. Mortalidad de cáncer en España en ambos sexos en 2012 y predicción para 2015.<sup>9</sup>

Según los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE)<sup>8</sup> (31 de enero de 2014) los tumores fueron la segunda causa de muerte en ambos sexos, siendo responsables de 27,5 de cada 100 defunciones. La primera causa de muerte son las enfermedades del sistema circulatorio (30,3) y la tercera posición la ocupan las enfermedades del sistema respiratorio (11,7).

Por sexo, los tumores fueron la primera causa de muerte en los hombres (con una tasa de 296,3 fallecidos por cada 100.000 habitantes) y la segunda causa en mujeres (con tasa de 180,0).

En el estudio estadístico realizado en ambos sexos, se obtienen los datos descritos a continuación:

### 1) Hombres:

La **incidencia** de cáncer en España en hombres en 2012 se encuentra entre las más altas a nivel mundial (similar al resto de los países más desarrollados, superior a la tasa mundial). La tendencia de la Incidencia del cáncer en España ha sido a aumentar lentamente (Figura 3). El incremento en la incidencia podría explicarse por el crecimiento de la población y su envejecimiento.

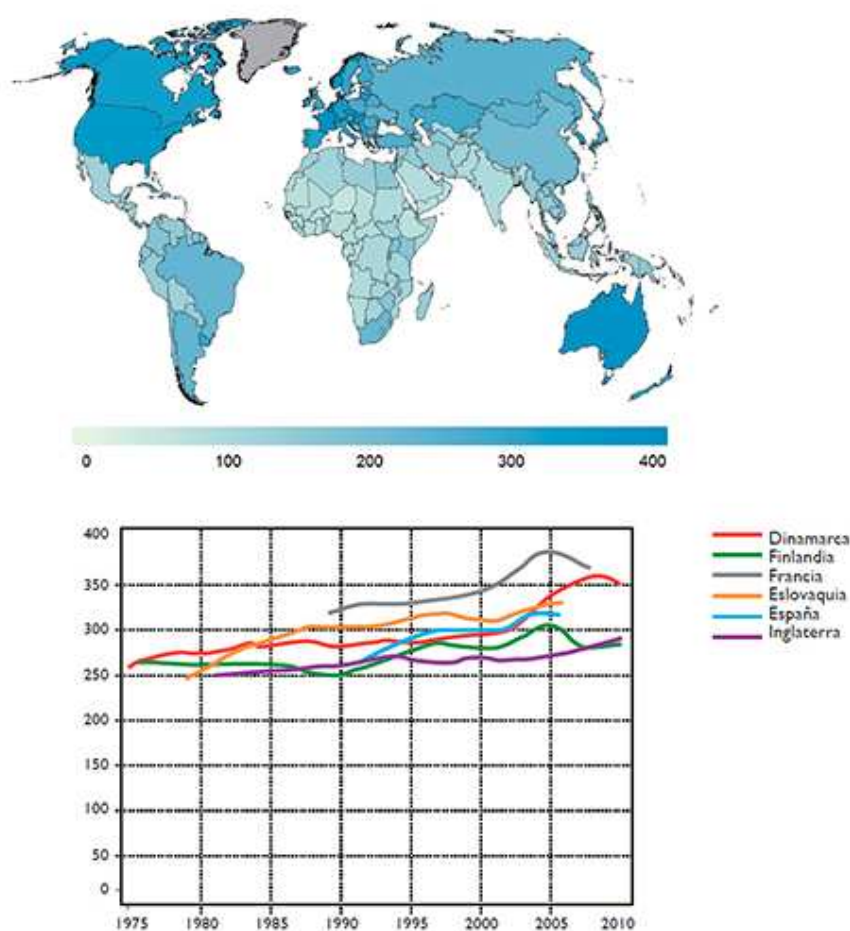


Figura 3. Incidencia del cáncer en hombres a nivel mundial en 2012 y en España a lo largo de los últimos 30 años.<sup>9</sup>

La tendencia de la **mortalidad** en España ha sido descendente a partir de los años 90, encontrándose en tasas similares a las de los países más desarrollados y a la tasa de todos los países del mundo (Figura 4). La disminución en mortalidad puede explicarse por los avances en diagnóstico precoz y en terapias más eficaces.

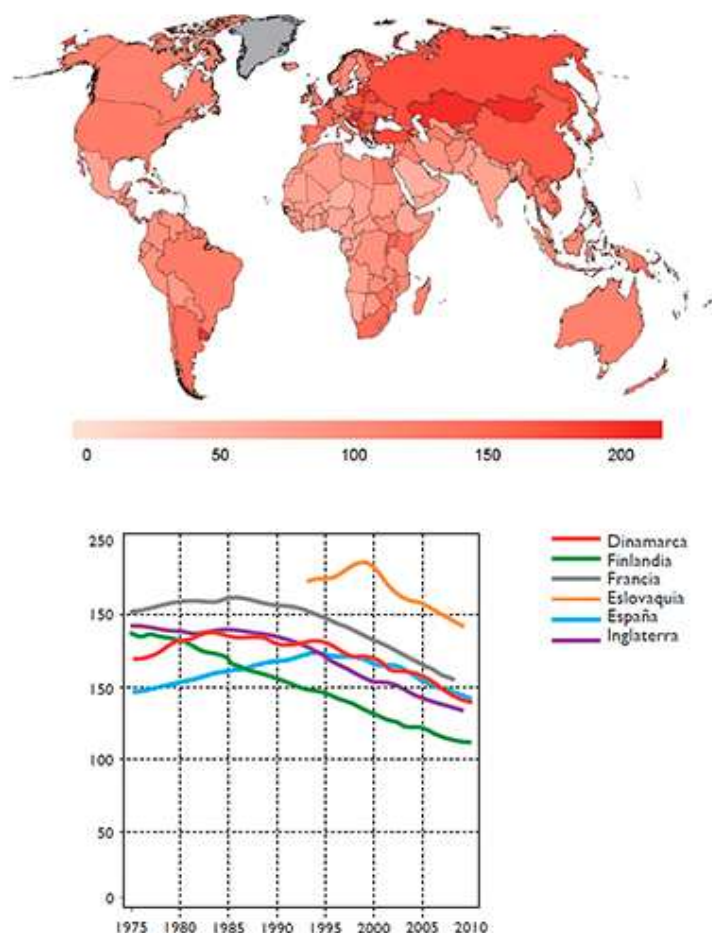


Figura 4. Mortalidad del cáncer en hombres a nivel mundial en 2012 y en España a lo largo de los últimos 30 años.

## 2) Mujeres:

La **incidencia** de cáncer en España en mujeres en 2012 es algo superior a la tasa mundial y algo inferior a la tasa media de los países más desarrollados. La tendencia general de la Incidencia del cáncer en España ha sido aumentar, pero en las últimas dos décadas se ha estabilizado (Figura 5).



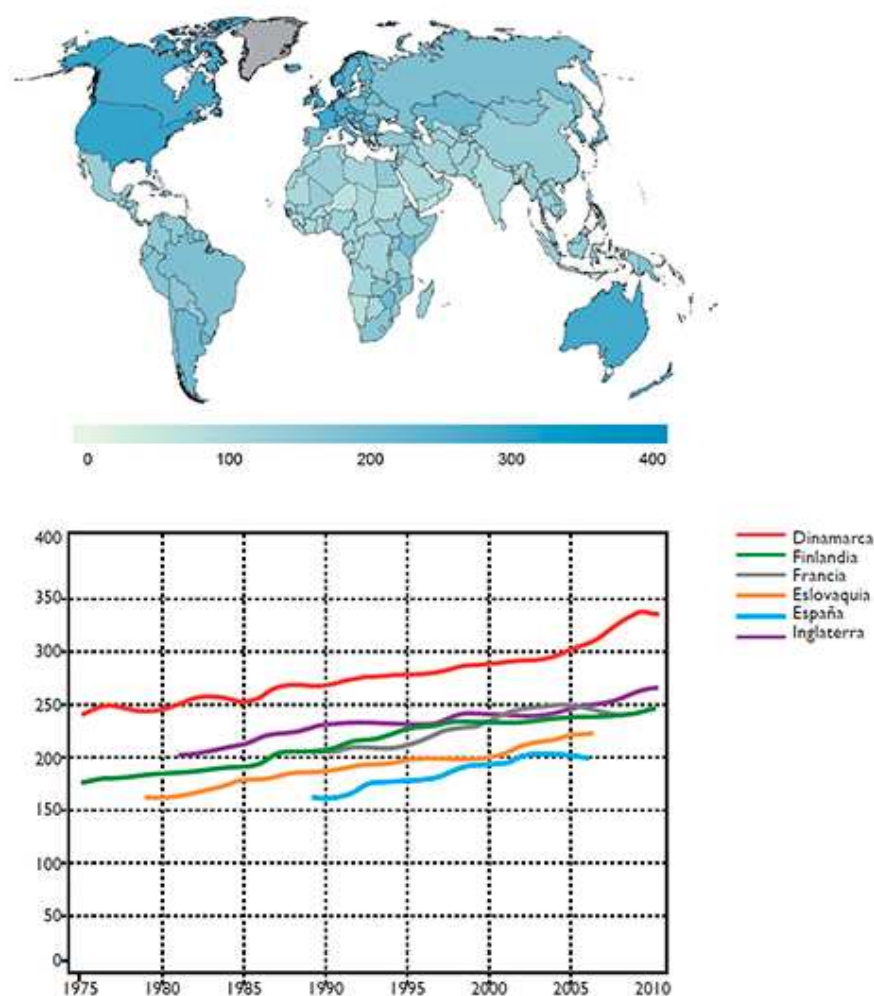


Figura 5. Incidencia del cáncer en mujeres a nivel mundial en 2012 y en España a lo largo de los últimos 30 años.

La tasa de **mortalidad** en mujeres en España en 2012 era similar a la del mundo y a la de los países más desarrollados. La tendencia de la Mortalidad en mujeres por cáncer en España es a disminuir (Figura 6).

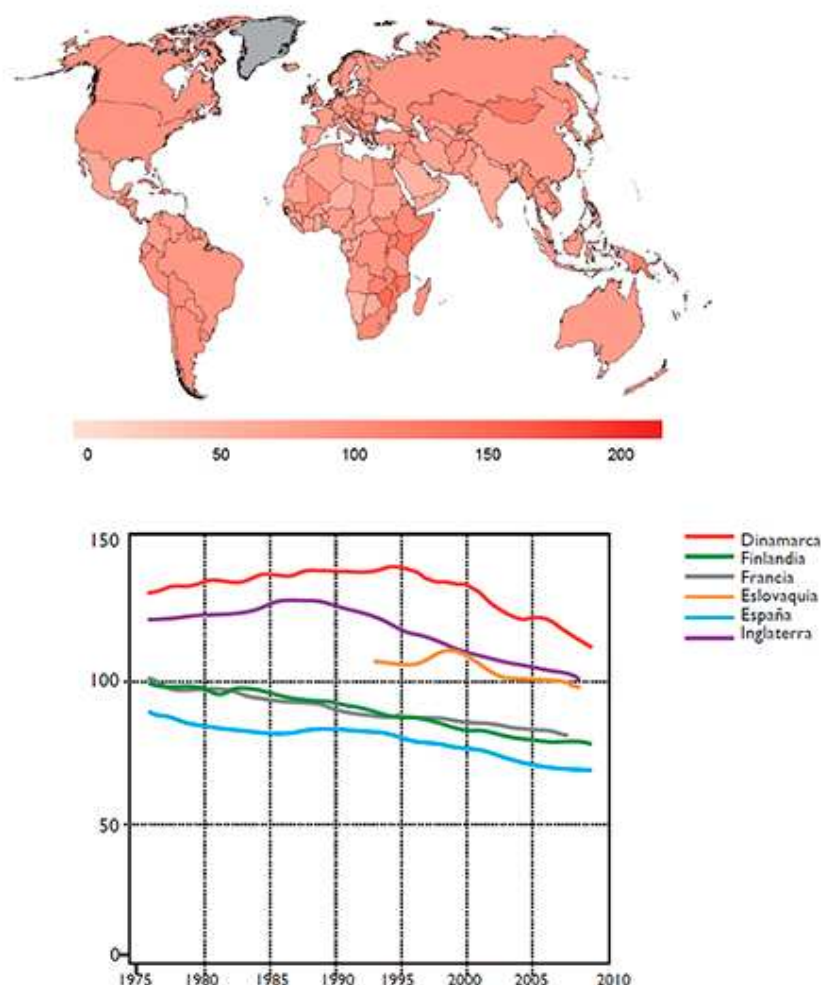


Figura 6. Mortalidad del cáncer en mujeres a nivel mundial en 2012 y en España a lo largo de los últimos 30 años.<sup>9</sup>

En el análisis de datos en **ambos sexos** se observa que el cáncer con una mayor incidencia es el colorrectal (15%), el que produce una mayor mortalidad es el cáncer de pulmón (20,6%) y el que tiene una prevalencia a 5 años más alta es el cáncer de mama (17,9%).<sup>9,22</sup>

A nivel mundial, el cáncer con mayor incidencia (13%) y también mayor mortalidad (19,4%) es el de pulmón, mientras que el cáncer de mama es el que presenta la mayor prevalencia a 5 años (19,2%). Estos datos son similares a los observados en nuestro país.

En **hombres**, se observa que la incidencia más alta es para el cáncer de próstata (21,7%), la mortalidad más elevada para el cáncer de pulmón (27,4%) y la prevalencia a 5 años mayor para el cáncer de próstata (31,4%).<sup>9,22</sup>

En **mujeres** se ha podido observar que la mayor incidencia y mortalidad a 5 años es para el cáncer de mama (29% y 15,5% respectivamente).<sup>9,22</sup>

### III.1.2. El paciente oncológico

Los factores que pueden afectar a la susceptibilidad de un paciente para sufrir cáncer son varios: edad, características genéticas, dieta y estado nutricional, patología, factores ambientales (tabaco por ejemplo), etc.

Es importante tener en cuenta que un 60% de los pacientes con cáncer tienen más de 65 años, por lo que habrá que considerar la disfunción de órganos relacionada con la edad y que más del 80% presentan otras enfermedades que también requieren medicación. Así, además de la enfermedad neoplásica, muchas veces presentan síntomas que requieren tratamiento tales como dolor, astenia, complicaciones orales, alteraciones de la piel, alteraciones en la nutrición, deshidratación, trastornos gastrointestinales, trastornos cardiopulmonares, trastornos cognitivos y delirio y trastornos del sueño, tal como detallamos a continuación.<sup>11</sup>

Dolor: Es uno de los síntomas más frecuentes en los pacientes con cáncer. La causa más frecuente de dolor en estos pacientes es el propio tumor, pudiendo ser debido también a cirugía, radioterapia, quimioterapia u otras causas. El tratamiento farmacológico se hace de acuerdo con la recomendación de la OMS en tres escalones (Figura 7). Si el dolor es leve o moderado se inicia el tratamiento con fármacos no opiáceos como el paracetamol u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Cuando es más severo se puede pasar al segundo escalón añadiendo opiáceos menores o al tercero con opiáceos mayores. En todos los casos se mantiene tratamiento con AINES y se puede añadir un fármaco coadyuvante. La mayoría de enfermos con cáncer precisan tratamientos del segundo o tercer escalón. Además de estos fármacos analgésicos se recomienda la adición de fármacos adyuvantes que ayudan al control del dolor como pueden ser los tranquilizantes, los antidepresivos y los corticoides. Sin embargo, los fármacos utilizados para el dolor pueden tener efectos secundarios que son prevenibles y tratables. Así, los antiinflamatorios pueden producir toxicidad digestiva siendo importante el uso concomitante de fármacos protectores de la mucosa gástrica. Los opiáceos se asocian a somnolencia y estreñimiento, además de que pueden producir náuseas (que deben ser tratadas desde el inicio de la prescripción del opiáceo mediante antieméticos).

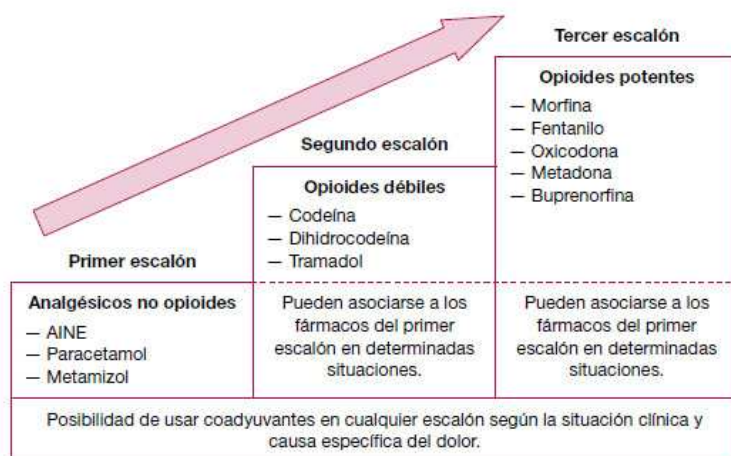


Figura 7. Escalera analgésica de la OMS.<sup>23</sup>

**Astenia:** es un síntoma frecuente en los pacientes con cáncer, apareciendo en un 20 al 90% de los enfermos. Las causas tratables mas frecuentes de astenia son la anemia, desnutrición, enfermedades neurológicas y musculares, infecciones, trastornos psicológicos, alteraciones hormonales, trastornos del sueño, alteraciones metabólicas, inactividad física, radioterapia, fármacos (antidepresivos, opiáceos, interferón, interleuquina...). A pesar de la elevada frecuencia de astenia no se dispone de tratamiento farmacológico efectivo. Se han usado psicoestimulantes como el metilfenidato que muestra cierta utilidad especialmente para revertir el efecto sedante de los opiáceos y otros como los corticoides o los progestágenos.

**Complicaciones orales:** Las mas frecuentes son estomatitis (aparición de enrojecimiento y úlceras en la mucosa de la boca), xerostomía (sequedad de la boca), disgeusia (alteración del gusto) e infecciones.

La estomatitis suele aparecer como una complicación del tratamiento del cáncer (quimioterapia, radioterapia), o como consecuencia de un déficit nutricional e hipovitaminosis, infección (hongos, herpes...), o como efecto secundario de otros fármacos como corticoides o antibióticos. El tratamiento es sintomático con una higiene bucal adecuada, hidratación de los labios, medicamentos para el dolor, soluciones de anestésicos tópicos y antiinflamatorios.

La xerostomía aparece como consecuencia del tratamiento, ya sea por radiación o por diversos fármacos (tratamiento farmacológico con efecto anticolinérgico como los antihistamínicos, antiparkinsonianos, antiespasmódicos, alcaloides tropánicos, antidepresivos tricíclicos o neurolepticos). En estos casos es imprescindible una higiene extrema de la cavidad oral y la utilización del cepillado y colutorios antisépticos con una frecuencia elevada. Además, existen diversos preparados de saliva artificial.

En cuanto a la disgeusia, afecta a un 50% de los pacientes con cáncer, suele manifestarse como sabor metálico o como amargor con los alimentos. En algunos casos es claramente producido por fármacos quimioterápicos pero en algunos pacientes aparece sin quimioterapia, sospechándose alteraciones anatómicas o funcionales de las papilas gustativas. El tratamiento es sintomático.

Alteraciones de la piel: algunas de las más frecuentes son piel seca, prurito, ulceración y edemas.

La piel seca o xerosis se produce al alterarse la capa de grasa producida por las glándulas sebáceas que contribuyen a mantener la humedad de la piel. En muchas ocasiones es debida al tratamiento con quimioterapia o radioterapia y en fases avanzadas de la enfermedad, por desnutrición y deshidratación. Es importante realizar una ingesta adecuada de líquidos, evitar la temperatura muy elevada del agua en el aseo diario, evitar los geles y usar jabones grasos y de pH parecido al de la piel, reducir la fricción con esponjas o toallas y tratar de evitar ambientes muy secos. Se debe evitar el sol en los pacientes que reciben radioterapia. Además de estas medidas se deben utilizar productos hidratantes en forma de crema o loción. En casos extremos pueden precisarse tratamientos farmacológicos como antihistamínicos o corticoides para aliviar los síntomas.

El prurito puede aparecer hasta en un 30% de enfermos con cáncer siendo aún mas frecuente en pacientes con obstrucción de vías biliares. Otra causa frecuente de prurito es la xerosis anteriormente descrita, o los fármacos opiáceos. Es importante realizar las medidas de higiene generales ya mencionadas. En caso de ser preciso algún tratamiento farmacológico, los fármacos más empleados son los antihistamínicos y corticoides si el prurito es resistente. En el caso de prurito por colestasis que no se puede resolver o prurito por opiáceos son precisos tratamientos más específicos como paroxetina o naltrexona.

La ulceración puede ser debida a la afectación de la piel por el tumor que produce una úlcera tumoral o como consecuencia del encamamiento prolongado que produce las úlceras de decúbito. Hay que prestar especial atención a las complicaciones más frecuentes de las úlceras tumorales como son infección, dolor, hemorragia, exudado importante y alteraciones de la imagen corporal.

En cuanto al edema, se produce por acumulación de líquido en el organismo, generalmente en los miembros inferiores, produciéndose un aumento de volumen más o menos blando de la zona afectada. Cuando el edema es generalizado suele deberse a desnutrición proteica severa, insuficiencia cardiaca, enfermedad renal, endocrinopatías (como hipotiroidismo), fármacos e inmovilización. Si es localizado en una sola extremidad puede ser consecuencia de cirugía sobre los ganglios linfáticos regionales, de la compresión de los vasos del miembro por parte del tumor, por trombosis venosa en la extremidad

afecta o bloqueo linfático por el tumor. El tratamiento consiste en la corrección de las causas que lo producen y si esto no es posible, el tratamiento será sintomático.

Nutrición: Los trastornos mas frecuentes son la anorexia (pérdida del apetito) y la caquexia (perdida de peso involuntaria y debilitante a pesar de una ingesta normal de alimento). Aunque lo mas frecuente es que aparezcan de forma conjunta en el síndrome de anorexia-caquexia el cual se produce por alteraciones del metabolismo de grasas, azúcares y proteínas, que hacen que éste sea más ineficaz y menos rentable desde el punto de vista energético. Estas alteraciones están mediadas por sustancias segregadas por el organismo como respuesta a la inflamación crónica producida por el tumor; una de estas sustancias que juega un papel fundamental es el factor de necrosis tumoral alfa. Otras causas pueden ser náuseas y vómitos, disfagia, odinofagia, alteraciones metabólicas, fármacos o trastornos psicológicos como la ansiedad y la depresión. En fases intermedias de la enfermedad los suplementos nutricionales mejoran el estado nutricional y pueden mejorar las complicaciones del tratamiento y la tolerancia a este. Existen diversos fármacos estimulantes del apetito, siendo los más utilizados los de tipo hormonal, esteroides y progestágenos.

Deshidratación: puede aparecer como consecuencia de la pérdida de líquidos (por diarrea, vómitos, complicaciones médicas como la diabetes mal controlada o la hipercalcemia, enfermedades renales y endocrinas, medicamentos...) o por una reducción de la ingesta de líquidos. En casos muy leves se puede intentar la rehidratación por vía oral, pero lo más habitual en el medio hospitalario es que la rehidratación se realice por vía intravenosa, siendo fundamental la prevención.

Trastornos gastrointestinales: Los más frecuentes son náuseas y vómitos, diarrea, estreñimiento, ascitis y obstrucción intestinal.

Las náuseas y los vómitos son uno de los efectos secundarios mas frecuentes de la quimioterapia. Otras causas relacionadas con el tumor son irritación o compresión del tubo digestivo (metástasis hepáticas, cáncer gástrico), sangrado digestivo, obstrucción intestinal, tos persistente, aumento de la presión intracraneal. Algunas causas no relacionadas con el tumor son estreñimiento, ansiedad, trastornos metabólicos (hipercalcemia, uremia...), fármacos (opiáceos, digoxina, hierro...), infección (gastritis...) o dolor. Es importante tener en cuenta que el tratamiento farmacológico es más efectivo si se administra de forma profiláctica antes de que aparezcan los vómitos.

La diarrea puede ser debida al tratamiento o a enfermedades concomitantes, siendo su tratamiento principalmente sintomático. Los fármacos antidiarreicos más habituales son loperamida y otros fármacos derivados de opiáceos. En los pacientes que no responden a este tratamiento se puede utilizar octreótido, que actúa inhibiendo las secreciones intestinales.

Estreñimiento: es la complicación intestinal más frecuente en los pacientes con cáncer, afectando hasta el 40% de los pacientes con enfermedad avanzada o hasta un 90% si además toman analgésicos opiáceos. Se suelen emplear fármacos laxantes y si fuera necesario, supositorios o enemas.

La ascitis o acumulación patológica de líquido en el interior de la cavidad abdominal, es una complicación frecuente del cáncer avanzado, considerándose que hasta el 10% de todas las ascitis son tumorales y que un tercio de las ascitis que ocurren en pacientes con cáncer no son de causa tumoral. Si existen causas identificables o el tumor es susceptible de tratamiento quimioterápico se tratarán éstas. Si no existen o no se pueden tratar se utilizarán tratamientos sintomáticos.

Obstrucción intestinal: aparece como consecuencia de una obstrucción orgánica (íleo obstructivo) o un cese de la actividad propulsora del intestino (íleo paralítico). Ocurre hasta en un 5% de los pacientes con cáncer avanzado siendo mas frecuente en los tumores de intestino grueso, de ovario y de estómago. En los casos de íleo paralítico la corrección de los factores productores de éste puede ser resolutive de la situación. En íleos obstructivos se administrarán inicialmente unas medidas generales como ayuno, reposición de líquidos y electrolitos por vía intravenosa y/o colocación de sonda nasogástrica. Si las condiciones del paciente y del estado de su enfermedad lo permiten, el tratamiento de la obstrucción intestinal es quirúrgico. Si la cirugía no es factible, el tratamiento será sintomático, utilizándose analgésicos y/o antiespasmódicos para el dolor y antieméticos para las náuseas y los vómitos.

Trastornos cardiopulmonares: Los más frecuentes en los pacientes con cáncer son tos, disnea, derrame pleural y derrame pericárdico.

La tos es especialmente frecuente en los pacientes con cáncer de pulmón y en los pacientes terminales. Suele aparecer por irritación mecánica o por factores relacionados con el tratamiento, por ejemplo fibrosis pulmonar por radiación. Si la tos es húmeda los mucolíticos fluidifican las secreciones y favorecen su expectoración. En la tos seca se utilizan fármacos que actúan sobre el reflejo de la tos; no opiáceos, derivados de opiáceos y opiáceos tanto menores como mayores.

El segundo trastorno cardiopulmonar en frecuencia es la disnea o sensación subjetiva de dificultad para respirar debida a trastornos en el funcionamiento de los pulmones, del corazón o de la sangre que pueden ser producidos o agravados por el tumor o por otras enfermedades no tumorales. El tratamiento de la disnea debe incluir el tratamiento de todas las causas. El tratamiento farmacológico incluye el aporte de oxígeno, que ayuda a corregir su falta en los tejidos del organismo y los fármacos

como los tranquilizantes y los derivados de la morfina que ayudan a disminuir la sensación de disnea, aunque no corrijan la causa.

En cuanto al derrame pleural, puede ser de causa maligna (por extensión del tumor a la pleura) o no (debidos a infecciones de la pleura, desnutrición severa, insuficiencia cardíaca, complicaciones del tratamiento...). Su tratamiento será el de la causa que lo produzca, o sintomático cuando los síntomas son muy intensos o no se dispone de un tratamiento eficaz de la causa (toracocentesis, pleurodesis, cirugía).

Finalmente, el derrame pericárdico suele ser debido a la invasión del pericardio por el tumor, sin embargo también hay causas no malignas como una infección, insuficiencia cardíaca e hipotiroidismo, entre otras. Su tratamiento irá enfocado a la causa que lo produzca. En los casos más leves pueden ser suficientes los fármacos antiinflamatorios. En los más graves o si se produce taponamiento cardíaco, las opciones terapéuticas son: pericardiocentesis, pericardiodesis o cirugía.

Trastornos cognitivos y delirio: las causas de trastorno cognitivo son muy amplias pudiendo ser producidas por el cáncer en sí mismo, por complicaciones de los tratamientos o por enfermedades concomitantes. Son esenciales las medidas de apoyo no farmacológicas, tanto a la familia como al paciente. En algunos casos es necesario el tratamiento con fármacos tranquilizantes o neurolépticos.

Trastornos del sueño: El insomnio aparece por factores predisponentes (patrón personal de despertar fácil, sexo femenino, edad avanzada, historia personal y familiar de insomnio, coexistencia de otros trastornos psiquiátricos), precipitantes (cirugías, quimioterapia y radioterapia, trasplante, efectos secundarios...) y perpetuadores (trastornos de maladaptación al sueño, falsas actitudes y creencias respecto a éste como expectativas no realistas, creencias erróneas acerca de la causa del insomnio...). Los fármacos más utilizados para el tratamiento del insomnio son las benzodiacepinas (flurazepam, temazepam, triazolam, lorazepam, clonacepam, oxazepam), así como los nuevos hipnóticos no benzodiacepinicos (zolpidem, zopiclona, zaleplon).

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, los pacientes con cáncer, desde el punto de vista terapéutico, son pacientes especialmente complicados, debido principalmente a su polimedicación (hay que considerar que, además de los fármacos antineoplásicos, reciben medicación adicional, como terapia de soporte); entre los diversos medicamentos que reciben destacan antieméticos, analgésicos y anticoagulantes. Sin olvidar que muchos de ellos recurren a las plantas medicinales y a otros como medio para combatir sus dolencias.<sup>6</sup>



La combinación de la edad, el elevado número de fármacos prescritos en los pacientes oncológicos y la gran variabilidad y frecuencia de efectos adversos relacionados con los medicamentos (especialmente con los fármacos citostáticos) aumenta considerablemente el riesgo de sufrir Problemas Relacionados con los medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM)<sup>24</sup> y por tanto constituye un amplio campo de actuación para el farmacéutico hospitalario.

En los pacientes oncológicos el riesgo de sufrir interacciones farmacológicas (IF) es mayor debido a alteraciones en los parámetros farmacocinéticos que presentan a causa de alteración en la absorción (debido a factores como la mucositis y malnutrición), variación en el volumen de distribución de los fármacos (por la reducción en los niveles de proteínas plasmáticas y edema generalizado) y por ser pacientes con alteraciones hepáticas y/o renales, que alteran la excreción del fármaco.<sup>15</sup>

### **III.1.3. Efectos adversos de la quimioterapia**

La toxicidad asociada al tratamiento quimioterápico es un aspecto muy importante en pacientes oncológicos, principalmente por la influencia negativa que ejerce sobre su calidad de vida, así como por el riesgo vital que puede suponer en algunas circunstancias. Los efectos secundarios al tratamiento producen gran temor en los pacientes, aunque en la mayoría de los casos son más soportables de lo esperado. La prevención de los efectos secundarios, por medio de la información y de los tratamientos de soporte, logra minimizar su gravedad.

Es importante señalar que no todas las personas experimentan todos los efectos secundarios previsibles, ni en el mismo grado, incluso en un porcentaje importante de pacientes éstos son leves o incluso inexistentes.

La mayoría de los efectos secundarios desaparecen gradualmente una vez finalizado el tratamiento, aunque en ocasiones pueden producir daños permanentes principalmente a nivel de corazón (miocardiopatías), pulmón (fibrosis), riñón (insuficiencia renal crónica) o en órganos reproductores (esterilidad).

Algunos de los efectos adversos más comunes que produce la quimioterapia son: fatiga, náuseas, vómitos, disminución de células sanguíneas, caída del pelo, lesiones en la boca y dolor.

Las náuseas y vómitos inducidos por los tratamientos oncológicos son uno de los efectos adversos que más preocupan al paciente y al clínico. Aunque también pueden estar provocados por cirugía, opiáceos, trastornos metabólicos, irritación gastrointestinal o radioterapia, la emesis inducida por la quimioterapia es potencialmente la más importante en la práctica diaria. En las últimas décadas, gracias al desarrollo de nuevos fármacos que actúan a distintos niveles de la fisiopatología del vómito,

se ha conseguido un mayor control de este efecto adverso. Se han utilizado múltiples fármacos con distinta actividad antiemética. De todos los disponibles, tres grupos son los de mayor índice terapéutico: antagonistas del receptor de serotonina 5-HT<sub>3</sub>, corticoides y antagonistas del receptor de neurocinina (NK-1). Estos tres grupos tienen en común su alta eficacia, sus escasos efectos secundarios y su elevada seguridad cuando se utilizan concomitantemente.<sup>25</sup>

## III.2. FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

### III.2.1. Quimioterapia

Se sabe que 1600 años antes de Cristo se trataba a los pacientes con cáncer, según se indica en un papiro egipcio referente a la cirugía del cáncer de mama. El término quimioterapia fue utilizado por primera vez por Erlich en 1906, que concibió la idea de tratar el cáncer con moléculas de estructura conocida que funcionasen matando a las células cancerosas y respetando las sanas. Inicialmente no se empleó con fines médicos, sino como arma militar, como es el caso del gas mostaza en la Primera Guerra Mundial. Tras varios años usándolo, se observó que los niveles de glóbulos blancos eran más bajos en los militares que estuvieron expuestos a este tipo de sustancia, de lo que se dedujo que quizás dicho producto podría tener capacidad para matar células. La mostaza nitrogenada fue el primer fármaco en mostrar regresiones tumorales en pacientes con linfoma de Hodgkin y el primer quimioterápico aprobado por la Agencia reguladora de medicamentos de Estados Unidos (*Food and Drug Administration*, FDA) para uso humano.<sup>26,27</sup> Por otra parte, las observaciones del efecto del ácido fólico sobre la leucemia linfoblástica infantil dieron lugar al desarrollo de los fármacos antifolatos.<sup>28</sup>

La vigésimo segunda edición del Diccionario de la Real Academia de la Lengua define el término quimioterapia como “el tratamiento de las enfermedades por medio de productos químicos”.<sup>29</sup>

Los antineoplásicos son fármacos que impiden el desarrollo, crecimiento, o proliferación de células tumorales malignas. Estas sustancias pueden ser de origen natural, sintético o semisintético.

Frecuentemente el término quimioterapia se reserva a los fármacos que tienen como función impedir la reproducción de las células cancerosas empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas o cancerígenas. Durante las décadas de 1960 y 1970 se tendía a identificar todo tratamiento médico del cáncer como quimioterapia. El tratamiento hormonal u hormonoterapia, sólo se limitaba a algunos cánceres con células sensibles a hormonas, como el cáncer de mama y el de próstata; la inmunoterapia también ha ocupado un lugar propio en las clasificaciones de los fármacos antineoplásicos. Actualmente, éstos presentan grandes perspectivas debido al desarrollo de anticuerpos monoclonales con relevancia clínica. A partir de la década de los 90, el desarrollo de los fármacos diseñados contra dianas moleculares específicas (“targeted therapy”), anticuerpos moleculares específicos y pequeñas moléculas con acción intracelular, modificó el concepto de tratamiento del cáncer evolucionando a la situación actual, considerándose que el tratamiento

quimioterápico consiste en la utilización de diversos fármacos que interfieren en el ciclo celular ocasionando la destrucción de células.

Una gran limitación de la quimioterapia es su escasa especificidad, afectando no sólo a las células tumorales sino también a otras células y tejidos normales del organismo, sobre todo si se encuentran en división activa, lo cual produce toxicidad sobre los tejidos sanos. Los tejidos con mayores tasas de recambio celular, tales como la médula ósea y el epitelio de la mucosa digestiva resultan más dañados con la quimioterapia. Además, un aspecto importante relacionado con la cinética celular y la citotoxicidad se refiere a la toxicidad sobre los tejidos sanos.

La quimioterapia actúa de forma sistémica ejerciendo su acción tanto localmente como en todas las zonas del organismo pudiendo destruir células malignas que estén a distancia. Sin embargo, la cirugía y la radioterapia actúan eliminando el tumor a nivel local.

La inhibición del crecimiento celular que ejerce la quimioterapia puede tener lugar a varios niveles. La gran mayoría de los antineoplásicos actúan sobre la síntesis y función de las macromoléculas, produciendo la muerte de la célula tumoral. Otros fármacos sin embargo actúan a otros niveles como por ejemplo sobre la organización citoplasmática, sobre la síntesis y función de la membrana celular, o sobre el entorno de la célula cancerosa.

El ciclo celular de las células cancerosas es similar al de las células normales. El crecimiento de cada célula se inicia en la denominada fase G1, en la que se producen las enzimas necesarias para la síntesis de ADN, ARN y otras proteínas. Tras esta fase, existe un periodo de síntesis de ADN (fase S), en el que tiene lugar la síntesis de ADN de cada ciclo. Posteriormente, la célula tumoral entra en el período premitótico (fase G2), en el que se sintetizan ARN y proteínas, seguido por la mitosis (fase M), tras la cual tiene lugar la división física, que lleva a la formación de dos células hijas que entran de nuevo en fase G1. Esta última fase está en equilibrio con el estado de reposo, denominado G0. Las células en fase G0 son relativamente inactivas respecto a la síntesis de macromoléculas, por lo que son insensibles a muchos de los agentes quimioterápicos, en especial, a aquellos que afecten a la síntesis de macromoléculas (Figura 8).<sup>30</sup>

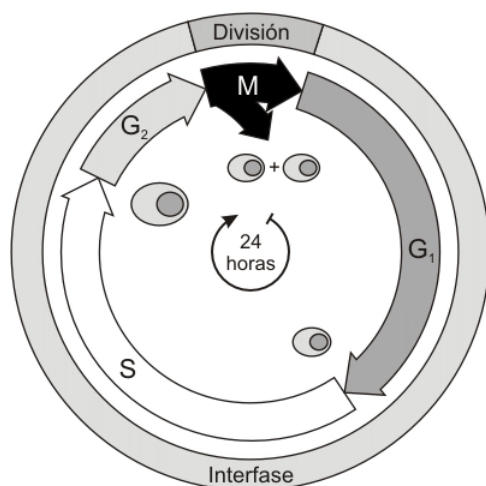


Figura 8. Fases del ciclo de división celular en células eucariotas.<sup>30</sup>

Las células en reposo cinético son más resistentes a la citotoxicidad de la quimioterapia que las que se encuentran en fase de división.

Los fármacos específicos de ciclo celular más utilizados son cisplatino, carboplatino, doxorubicina, dacarbacina y melfalán; algunos de los fármacos no específicos de ciclo celular son carmustina y lomustina.

Los tumores pueden clasificarse en función de su sensibilidad a la quimioterapia. Tumores “quimiorresistentes” son aquellos en los que la respuesta a la quimioterapia se consigue en menos de la mitad de los enfermos y la supervivencia no aumenta significativamente con ésta. Es el caso de tumores como melanoma, hepatocarcinoma y cáncer de riñón. Se entiende por “quimiosensibles” a aquellos tumores en los que la quimioterapia consigue respuestas en más del 50% de los casos y respuestas completas en el 15-20% de los pacientes, como es el caso del cáncer de mama, de ovario, de próstata o el cáncer microcítico de pulmón.

Existen además, algunos tumores “quimiocurables”, en los que muchos de los pacientes pueden curarse con quimioterapia, como el linfoma de Hodgkin, los linfomas no Hodgkin de alto grado, el carcinoma de testículo o el carcinoma embrionario de ovario.

Se han descrito muchos mecanismos de resistencia a la quimioterapia, como son metabolismo intracelular acelerado, insuficiente transporte al interior celular, rápida eliminación del compartimento intracelular, incremento de la capacidad de reparación del daño producido al ADN, activación de vías de señalización de supervivencia de la célula, inhibición de vías de señalización de muerte celular programada (apoptosis), etc.

Inicialmente se pensó que la combinación de varios fármacos con distintos mecanismos de acción (poliquimioterapia) podría mejorar los resultados, lo cierto es que puede aumentar el riesgo de toxicidad y, en algunas ocasiones, no se ha demostrado que la adición de un tercer o cuarto fármaco a las combinaciones suponga un beneficio relevante y sí una toxicidad considerable.<sup>31</sup>

No obstante, la utilización conjunta de fármacos con distintos mecanismos de acción ofrece mayor probabilidad de curación que su uso aislado. Especialmente ha demostrado ser útil el uso de cirugía y/o radioterapia para erradicar el tumor primario, combinado con quimioterapia para tratar de erradicar las micrometástasis.

En la década de los 60, fueron enunciados algunos fundamentos sobre la acción de la quimioterapia<sup>26</sup> que siguen en relativa vigencia. Entre estos destacan los siguientes:

- El fundamento para el tratamiento adyuvante (quimioterapia tras el tratamiento quirúrgico en enfermedad localizada extirpada por completo) consiste en que tras la cirugía o la radioterapia exitosas sobre un tumor localizado pueden quedar células residuales que pueden causar una recurrencia incurable.
- Una dosis determinada de antineoplásico mata a una fracción constante de células, con independencia de la cantidad de células expuestas. Es decir, la quimioterapia mata a las células cancerosas en cultivo según una cinética de primer orden o logarítmica. Por tanto la quimioterapia deberá administrarse en múltiples ciclos repetidos para incrementar las posibilidades de curación.
- Existe una relación inversa entre la cantidad de células tumorales en el momento de iniciar la quimioterapia y la probabilidad de curación.
- A medida que crece el tamaño del tumor su fracción de crecimiento disminuye.

Otros conceptos importantes a tener en cuenta son la “densidad de dosis” o máximo acortamiento posible de los intervalos entre ciclos (se dispone de datos de esta forma de administración en el tratamiento del cáncer de mama <sup>32</sup>) e “intensidad de dosis” de quimioterapia (incremento de dosis de fármaco de forma moderada con el soporte de factores de crecimiento hematopoyéticos, lo cual se ha relacionado con éxito en algunas neoplasias hematológicas).

Un factor limitante de la quimioterapia es la dificultad de que los fármacos atraviesen la barrera hematoencefálica, lo que limita también el tratamiento de las metástasis cerebrales. En este sentido se

han desarrollado estrategias como la irradiación holocraneal profiláctica, la quimioterapia intratecal, nuevos fármacos con mayor capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, etc.

Otro aspecto importante a tener en cuenta es la vascularización de las células tumorales. Así, la neovascularización formada por capilares anómalos impide la acción de la quimioterapia. Los fármacos antiangiogénicos tienen como función la normalización de la vasculatura con el objetivo de mejorar el acceso de la quimioterapia al tumor y potenciar, por tanto, su acción.<sup>33</sup>

### III.2.2. Clasificación quimioterápica

La quimioterapia se clasifica en función del modo de administración, de la finalidad de la misma, del mecanismo de acción y de la vía de administración, tal como se describe a continuación (Tabla 4).

Clasificación de la quimioterapia		
Según modo de administración	Monoterapia	
	Poliquimioterapia	Combinada
		Secuencial
Según finalidad de la administración	Adyuvante	
	Neoadyuvante	
	Radioquimioterapia concomitante	
	Paliativa	
Según el mecanismo de acción	Citotóxico	
	Citostático	
Según la vía de administración	Intravenosa	
	Oral	
	Regional	

Tabla 4. Clasificación de los distintos tipos de quimioterapia.<sup>34</sup>

#### En función del modo de administración

Monoterapia: administración de un único fármaco antineoplásico.

Poliquimioterapia: asociación de varios agentes antineoplásicos que actúan con diferentes mecanismos de acción, sinérgicamente, con el fin de disminuir la dosis de cada fármaco individual y aumentar en potencia terapéutica. Esta asociación de quimioterápicos suele estar definida según el tipo de fármacos que forman la asociación, dosis y tiempo en el que se administra, formando un esquema de

quimioterapia.

Poliquimioterapia combinada: administración de varios fármacos conjuntamente.

Poliquimioterapia secuencial: administración de fármacos secuencialmente.

### **En función de la finalidad de la administración**

Quimioterapia adyuvante: Se administra generalmente después de un tratamiento principal como es la cirugía para disminuir la incidencia de diseminación a distancia del cáncer.

Quimioterapia neoadyuvante o de inducción: Se inicia antes de cualquier tratamiento quirúrgico o de radioterapia con la finalidad de evaluar la efectividad *in vivo* del tratamiento. La quimioterapia neoadyuvante disminuye el estadio tumoral pudiendo mejorar los resultados de la cirugía y de la radioterapia.

Radioquimioterapia concomitante: También llamada quimioradioterapia, se administra de forma concurrente o a la vez con la radioterapia con el fin de potenciar el efecto de la radiación o de actuar espacialmente con ella, es decir potenciar el efecto local de la radiación y actuar de forma sistémica con la quimioterapia.

Quimioterapia paliativa: cuando la finalidad del tratamiento no es curativa. Se utiliza en tumores que no se vayan a intervenir quirúrgicamente por existir metástasis a distancia.

### **En función del mecanismo de acción**

Los fármacos quimioterápicos se dividen según su mecanismo de acción en dos categorías principales, citotóxicos y citostáticos.

En el caso de los fármacos citotóxicos, los objetivos en estudios iniciales deben ser la toxicidad limitante de dosis y conocer la dosis recomendada, además de la tasa de respuestas. Por el contrario, los estudios iniciales de fármacos citostáticos principalmente valorarán la farmacodinamia o el efecto biológico de la saturación de la diana sobre la que actúa, además del tiempo a la progresión y la capacidad de estabilización de la enfermedad.

### **En función de la vía de administración**

La vía más habitual es la intravenosa mediante la utilización de catéteres para la infusión, *port-a-cath*, dispositivos permanentes como los catéteres centrales de inserción periférica (PICC), catéteres Hickman, etc.



En los últimos años, con intención de facilitar la administración, se han desarrollado y comercializado agentes por vía oral; los antineoplásicos orales presentan muchas ventajas para el paciente oncológico, pero también inconvenientes entre los que se incluyen reacciones adversas e interacciones farmacológicas, tal como se describen a continuación en el apartado de “antineoplásicos orales”.

La quimioterapia regional se utiliza para incrementar la perfusión de quimioterapia en determinadas localizaciones. Los principales tipos de quimioterapia regional son: la quimioterapia intracavitaria, bien sea intravesical, intraperitoneal, intrapleural o intradural y la intraarterial. Habitualmente, estas vías sólo se utilizan en situaciones especiales, por ejemplo: quimioterapia intraperitoneal en el caso de carcinomatosis peritoneal por tumores de ovario o de origen digestivo; quimioterapia intratecal en el caso de linfomas de alto grado o carcinomatosis meníngea; quimioterapia intravesical en los tumores superficiales de vejiga.

### II.2.3. Principales fármacos antineoplásicos

Existen más de 50 fármacos antineoplásicos distintos registrados, que se pueden emplear solos o en combinación. La elección del tratamiento depende, entre otros factores, del tipo de tumor, de su localización, del estado general de paciente y de los tratamientos administrados previamente.

Algunas de las categorías más utilizadas clasifica los antineoplásicos de la siguiente manera<sup>28</sup>: (Tabla 5)

1. *Agentes alquilantes*
2. *Derivados de platino*
3. *Antimetabolitos*
4. *Agentes que interaccionan con topoisomerasas*
5. *Agentes que interaccionan con los microtúbulos*
6. *Agentes hormonales*
7. *Tratamientos biológicos*
8. *Otros*

Tabla 5. Clasificación de fármacos antineoplásicos.<sup>28</sup>

En la Tabla 6 aparecen los principios activos incluidos en cada uno de los grupos de antineoplásicos.

<b>ALQUILANTES</b>	<i>DERIVADOS DE MOSTAZA NITROGENADA</i>	mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo
	<i>ALQUILSULFONATOS</i>	busulfán
	<i>AZIRIDINAS</i>	tiotepa, mitomicina C, nitrosoureas
	<i>NITROSOUREAS</i>	carmustina, lomustina, semustina, fotemustina, estreptozocina, clorozotocina
	<i>HIDRACINAS Y DERIVADOS</i>	dacarbacina, procarbazona, temozolamida
	<i>NO CLASICOS</i>	hexametilmelamina
<b>DERIVADOS DE PLATINO</b>		cisplatino, carboplatino, oxaliplatino
<b>ANTIMETABOLITOS</b>	<i>ANTIFOLATOS</i>	metotrexato, raltitrexed, pemetrexed
	<i>ANALOGOS DE PIRIMIDINAS</i>	fluoruracilo, capecitabina, florafur, citarabina, ARA-C, gemcitabina, azacitidina, floxuridina
	<i>ANALOGOS DE PURINAS</i>	mercaptopurina
	<i>ANALOGOS DE ADENOSINA</i>	fludarabina, pentostatina, cladribina
<b>FÁRMACOS QUE INTERACCIONAN CON TOPOISOMERASAS</b>	<i>ANTRACICLINAS</i>	adriamicina, daunorrubicina, 4-epirubicina, idarrubicina, doxorubicina liposomal, mitoxantrona
	<i>EPIPODOFILOTOXINAS</i>	etoposido, teniposido
	<i>DERIVADOS DE CAMPTOTECINA</i>	irinotecan, topotecan
	<i>OTROS</i>	actinomicina D, amsacrina
<b>FÁRMACOS QUE INTERACCIONAN CON LOS MICROTÚBULOS</b>	<i>ALCALOIDES DE LA VINCA</i>	vincristina, vinblastina, vinorelbina
	<i>TAXANOS</i>	paclitaxel, docetaxel
<b>FÁRMACOS HORMONALES</b>	<i>ANDRÓGENOS</i>	testosterona, testolactona, fluoximesterona
	<i>ANTIANDRÓGENOS</i>	ciproterona, flutamida
	<i>ESTRÓGENOS</i>	dietilestilbestrol, etinilestradiol...
	<i>ANTIESTRÓGENOS</i>	tamoxifeno, raloxifeno...
	<i>INHIBIDORES ENZIMÁTICOS</i>	(aromatasa, etc): aminoglutetimida, anastrozol, letrozol... abiraterona (CYP17A1)
<b>TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS</b>	<i>ANTICUERPOS MONOCLONALES</i>	trastuzumab, pertuzumab, cetuximab, panitumumab
	<i>INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA</i>	gefitinib, erlotinib, lapatinib, sorafenib, sunitinib, imatinib, pazopanib, vemurafenib, vandetanib
	<i>INHIBIDORES mTOR</i>	everolimus, temsirlimus
	<i>ANTIANGIOGÉNICOS</i>	bevacizumab
	<i>INMUNOMODULADORES</i>	mifamurtida, ipilimumab
<b>OTROS</b>		bleomicina <i>L asparaginasa</i> hidroxiurea

Tabla 6. Clasificación de los antineoplásicos y principios activos incluidos en cada grupo.<sup>35</sup>

A continuación, se describe brevemente cada uno de ellos:

### III.2.3.1. Agentes alquilantes <sup>28,36</sup>

Fueron los primeros fármacos no hormonales utilizados en el tratamiento del cáncer. En general, los alquilantes reaccionan con moléculas cuyos átomos tienen un gran número de electrones y forman enlaces covalentes. Son fármacos no específicos de fase. A nivel celular reaccionan con las bases

nitrogenadas del ADN y dan lugar a la formación de puentes inter o intracatenarios responsables de la alteración funcional del ADN y, en último término, de la muerte celular. (Figura 9)

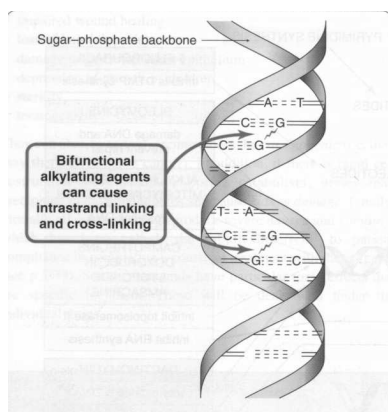


Figura 9. Interacción de agentes alquilantes y ADN<sup>37</sup>

Se emplean en leucemias crónicas, cáncer de pulmón, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, mieloma múltiple y cáncer de ovario, entre otros tumores.

### III.2.3.2. Derivados de platino<sup>38, 39</sup>

Actúan reaccionando con diferentes moléculas del espacio intracelular, entre las que se encuentran proteínas y el propio ADN. Forman enlaces covalentes con guanina y adenina. La mayoría de estas uniones son intracatenarias, aunque también pueden ser intercatenarias.

Los fármacos más importantes de este grupo son: cisplatino, carboplatino y oxaliplatino. (Figura 10)

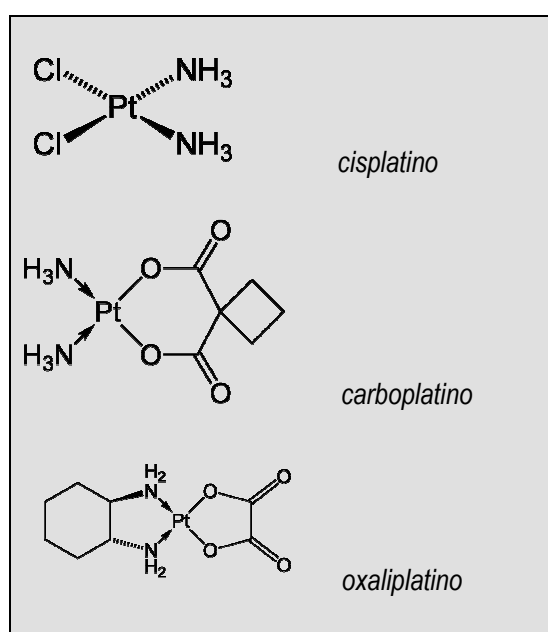


Figura 10. Estructura química de cisplatino, carboplatino y oxaliplatino

Se utilizan principalmente para el tratamiento del cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, tumores germinales, cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago y cáncer de estómago.

Cisplatino<sup>40</sup> es un compuesto formado por la unión de platino rodeado por cuatro ligandos. Su actividad citotóxica se relaciona con su estructura molecular, ya que se ha observado esta alta capacidad de reacción en el esteroisómero cis. Tiene un amplio espectro de actividad antitumoral. Es de especial relevancia la nefrotoxicidad, la cual es el factor limitante de la dosis en el 40% de los pacientes. El uso de diferentes esquemas de hidratación con o sin diuréticos reduce la aparición de nefrotoxicidad.

Carboplatino<sup>41</sup>. A diferencia del cisplatino, la mielosupresión es el efecto secundario que limita la dosis.

Oxaliplatino<sup>42</sup>: es un análogo de tercera generación del cisplatino. Su mecanismo de acción es similar al de éste, pero además se une a proteínas nucleares y citoplasmáticas. Su principal indicación es el tratamiento del cáncer colorrectal. El efecto tóxico que limita su uso es la neuropatía periférica sensitiva. En cuanto al mecanismo de acción, añade un mecanismo adicional que es su unión a proteínas nucleares y citoplasmáticas.

### III.2.3.3. Antimetabolitos<sup>43</sup>

Se utilizan para el tratamiento del cáncer de mama, cabeza y cuello, osteosarcoma, leucemias, linfomas, colorrectal, enfermedad trofoblástica gestacional, pulmón no microcítico, mesotelioma, páncreas, vejiga y ovario, entre otras indicaciones.

Los antimetabolitos son fármacos específicos de fase S. Entre ellos destacan los antifolatos, los análogos de pirimidinas, análogos de purinas y análogos de adenosina. Destaca como antineoplásico oral de dispensación hospitalaria la capecitabina, profármaco del 5-fluorouracilo (5-FU) que se utiliza en el tratamiento del cáncer colorrectal y mama principalmente.

Metotrexato puede administrarse vía oral, si bien presenta un perfil de absorción errático y saturable. También se puede administrar por inyección intramuscular.

Arabinósido de citosina (Ara-C) es un antimetabolito con escasa biodisponibilidad oral (<20%). Cuando se administra por vía intravenosa se aclara rápidamente del plasma. Atraviesa la barrera hematoencefálica (40%). Se administra por vía intravenosa para el tratamiento de leucemias agudas y linfomas y por vía intratecal para el tratamiento de estas mismas enfermedades hematológicas y de carcinomatosis meníngea. Metotrexato también se puede administrar por vía intratecal con esta misma finalidad.

Estos fármacos inhiben la acción de las enzimas relacionadas con la síntesis de purinas y pirimidinas, lo que resulta en la depleción celular de éstas y en la alteración de la síntesis de los ácidos nucleicos.

#### **III.2.3.4. Fármacos que interaccionan con topoisomerasas** <sup>35,44</sup>

Las topoisomerasas son enzimas que desempeñan un papel fundamental en los procesos de replicación, transcripción y reparación del ADN. Modifican la estructura terciaria de doble hélice del ADN sin alterar la secuencia de nucleótidos. En humanos se han identificado tres tipos de topoisomerasas (I, II y III).

Se incluyen en este grupo los siguientes fármacos: antraciclinas, epipodofilotoxinas, derivados de la camptotecina, actinomicina D y amsacranina.

Las antraciclinas son un grupo de compuestos antitumorales muy utilizados en clínica, son antibióticos derivados de una actinobacteria. Se han propuesto varias opciones que justifican su acción antitumoral: intercalación entre las bases del ADN, inhibición de la topoisomerasa II, generación de radicales libres y alteración de las membranas celulares. Se utilizan principalmente en el tratamiento de leucemias y linfomas, cáncer de mama, sarcomas, cáncer de ovario, de endometrio, microcítico de pulmón, de tiroides, gástrico y tumores pediátricos, entre otros. Entre las toxicidades limitante de dosis de las antraciclinas destaca la cardiotoxicidad (la dosis acumulada de adriamicina a la que existe riesgo de cardiotoxicidad se sitúa por encima de 400 mg/m<sup>2</sup>; para epirrubicina es de 900 mg/m<sup>2</sup>), por lo que se aconseja monitorización periódica de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cardíaco mediante ecocardiografía o radionúclidos (MUGA). Por otra parte, se trata de compuestos muy vesicantes si se extravasan durante la infusión.

Las doxorubicinas liposomales se diseñaron con la finalidad de disminuir la toxicidad cardíaca de la adriamicina. En la actualidad disponemos de tres formulaciones: liposomas convencionales, liposomas circulantes de vida media larga y liposomas pegilados. Estos compuestos son, además de menos cardiotóxicos que las antraciclinas, menos vesicantes y provocan menos alopecia. Por el contrario, pueden producir más mucositis y afectación cutánea en forma de eritrodisestesia palmoplantar.

Los derivados de la camptotecina son inhibidores potentes de la topoisomerasa I. Irinotecan se emplea principalmente para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico; aunque también ha demostrado utilidad en el cáncer gástrico y en el cáncer de pulmón (microcítico y no microcítico). La toxicidad limitante de dosis de irinotecan es la diarrea (hasta en el 80% de los pacientes, en un 40% grave); la segunda toxicidad es la neutropenia, que se suele presentar a partir de 7-10 días de la administración del fármaco.

El etopósido es una epipodofilotoxina, que se incluye como un componente importante de regímenes curativos de cáncer de células germinales; también se utiliza para el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico y no microcítico y en el cáncer gástrico, linfomas y sarcomas pediátricos. Se puede administrar por vía intravenosa y oral (pudiendo en este caso duplicar la dosis).

### III.2.3.5. Fármacos que interaccionan con los microtúbulos <sup>35,45</sup>

Los microtúbulos son polímeros proteicos que se generan a partir de la unión de dos dímeros proteicos solubles presentes en el citoplasma de las células eucariotas. Son necesarios para la viabilidad celular, ya que forman el huso mitótico que permite la migración de los cromosomas durante la mitosis previamente a la división celular. Por este motivo constituyen una diana celular de primer orden en la lucha contra el cáncer.

Además participan en otras acciones celulares como el transporte, la secreción, locomoción, adhesión, mantenimiento de la forma, etc.

Los agentes quimioterápicos que interaccionan con los microtúbulos son: alcaloides de la vinca, taxanos procedentes del género *Taxus* y análogos de las epotilonas.

Los alcaloides de la vinca son compuestos naturales extraídos de *Catharanthus roseus*. Su mecanismo de acción se caracteriza por su unión a tubulina, induciendo la rotura del huso mitótico. Se utilizan para el tratamiento de neoplasias hematológicas, linfomas y mieloma múltiple; también para sarcomas de partes blandas, tumor de Wilms, neuroblastoma, carcinoma microcítico de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de testículo y sarcoma de kaposi. Un efecto adverso frecuente de estos alcaloides es la irritación en el lugar de la inyección, por lo que se requieren infusiones rápidas; también pueden provocar neurotoxicidad e íleo paralítico.

Taxanos<sup>46</sup>: Por su importante actividad antitumoral en algunos de los tumores más prevalentes, los taxanos constituyen un grupo farmacológico de primer orden en el tratamiento del cáncer. Desde que en 1963 se comprobó que el extracto de la corteza del tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*) presentaba intensa actividad en modelos tumorales preclínicos, iniciándose una importante labor investigadora que consiguió identificar el paclitaxel, componente activo de la corteza del tejo. Todos se administran por vía intravenosa, destacando el paclitaxel y docetaxel, si bien actualmente se están investigando nuevos taxanos.

Paclitaxel tiene una actividad elevada en el cáncer de mama, de ovario y de pulmón no microcítico; además ha demostrado actividad en cáncer de endometrio, cérvix, testículo y cabeza y cuello. Un efecto secundario, poco frecuente pero muy relevante, es la posibilidad de reacciones infusionales relacionadas con el disolvente cremofor (en el 40% sin premedicación y 1-3% si se utiliza ésta). Otro

efecto secundario importante es la neurotoxicidad, principalmente en forma de parestesias en manos y pies, que es dosis dependiente.

Docetaxel es otro taxano semisintético que, al igual que paclitaxel, se utiliza para el tratamiento del cáncer de mama, pulmón no microcítico, próstata, gástrico y de cabeza y cuello; también tiene actividad en cáncer de ovario. La toxicidad limitante de dosis de docetaxel suele ser la neutropenia.

Las reacciones de hipersensibilidad ocurren en <3% de los casos.

Son frecuentes otras alteraciones como: alopecia, astenia, artralgias, mucositis, diarrea, retención de líquidos, lagrimeo, etc.

### **III.2.3.6. Fármacos hormonales** <sup>35,47</sup>

El tratamiento hormonal ha sido frecuentemente utilizado en aquellos tumores cuyas células dependen de hormonas para crecer. Esto es característico de dos tumores muy frecuentes originados en órganos naturalmente muy dependientes de hormonas como son mama y próstata.

Recientemente la abiraterona se ha añadido como fármaco hormonal activo contra el cáncer de próstata y está siendo estudiada su utilidad mediante ensayos clínicos en cancer de mama.

Entre los agentes hormonales destacan los andrógenos, antiandrógenos, estrógenos, antiestrógenos e inhibidores enzimáticos.

Andrógenos: testosterona, testolactona, fluoximesterona

Antiandrógenos: ciproterona, flutamida

Estrógenos: dietilestilbestrol, etinilestradiol

Antiestrógenos: tamoxifeno, raloxifeno

Inhibidores enzimáticos (aromatasa, etc): aminoglutetimida, anastrozol, letrozol... abiraterona (CYP17A1).

### **III.2.3.7. Tratamientos biológicos** <sup>48,49,50,51</sup>

Los tratamientos biológicos o dirigidos ("targeted therapies") están constituidos por un grupo de medicamentos de acción sistémica que se diferencian de la quimioterapia (tratamiento sistémico por excelencia), en que están diseñados para bloquear de forma específica aspectos concretos de la biología celular o tumoral en lugar de destruir, de manera más indiscriminada, todas aquellas células que se reproducen rápidamente, modo éste de actuar de la quimioterapia convencional. Al ser más selectivos por las células tumorales, presentan menos efectos secundarios que la quimioterapia. Sin

embargo, el desarrollo y eficacia de los tratamientos dirigidos se enfrenta a dos problemas básicos. El primer problema es que, aunque son muchos los conocimientos de biología celular y tumoral, conocemos pocos procesos o moléculas que sean exclusivas o muy características de las células tumorales, esto dificulta enormemente la aparición de nuevos fármacos selectivos. El segundo gran reto al que se enfrentan los nuevos tratamientos es que las células tumorales disponen de múltiples aspectos de sus procesos biológicos que les confieren “ventajas” respecto a las células normales. Así, aunque se bloquee un mecanismo de crecimiento de las células tumorales es, en general, cuestión de tiempo que la célula encuentre una vía alternativa para crecer independientemente de ese mecanismo que ha sido inutilizado con un tratamiento dirigido. De este modo, los tratamientos biológicos o dirigidos más eficaces son aquellos que actúan sobre los tipos de tumores que dependen muy fuertemente de un proceso concreto y que, bloqueado éste, tienen poca capacidad para encontrar alternativas para crecer.

Las principales dianas de actuación de los tratamientos biológicos son:

- La generación y transmisión de la señal de crecimiento
- El proceso de neoangiogénesis

La generación y transmisión de la señal de crecimiento ocurre a través de moléculas situadas en la membrana celular llamadas receptores. Estos receptores presentan, además, una zona o dominio en la parte exterior de la célula y su base en la parte interior de la misma. Existen muchos tipos de receptores de membrana con ligandos diversos. Cuando el dominio extracelular del receptor de membrana se une a su ligando se produce un cambio químico en el dominio intracelular del receptor, de tal modo que se desencadenan una sucesión de interacciones entre diversas moléculas del interior de la célula (cascada de señalización). De esta manera, la señal llega al núcleo celular donde está el ADN y permite que la célula se reproduzca. Sin embargo, este mecanismo está alterado en las células tumorales de tal manera que, bien sea porque existe un número excesivo de receptores, porque éstos están inadecuadamente activados o porque la cascada de señalización se activa independientemente de la llegada del ligando, la señal de crecimiento mantiene a las células reproduciéndose de modo inadecuado, induciendo así la formación de tumores.

El objetivo de algunos nuevos tratamientos biológicos como por ejemplo los anticuerpos monoclonales o inhibidores de la tirosina quinasa, consiste en bloquear estos mecanismos de crecimiento celular impidiendo el crecimiento tumoral.



El proceso mediante el cual el tumor induce la generación de nuevos vasos se ha denominado neoangiogénesis. Ésta se realiza a partir de la liberación por parte del tumor de sustancias proangiogénicas que inducen la formación de nuevos vasos sanguíneos, bien sea en base a la ramificación de los vasos ya existentes o a la generación de vasos nuevos. Una de las sustancias proangiogénicas más estudiadas y conocidas es el factor de crecimiento endotelial o VEGF (del inglés “vascular endothelial growth factor”). Esta proteína actúa como ligando de su receptor específico y, al unirse al mismo, desencadena los eventos moleculares que llevan a la proliferación y diferenciación de las células que generarán nuevos vasos. Los fármacos que bloquean el proceso de neoangiogénesis se han denominado antiangiogénicos.

Como se puede observar en la Tabla 4 los tratamientos biológicos se clasifican en anticuerpos monoclonales, inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores mTOR, antiangiogénicos e inmunomoduladores.

### ***Anticuerpos monoclonales contra receptores de membrana***

Los anticuerpos se unen a las células tumorales, que poseen en su membrana gran cantidad de los receptores a los que se dirige el tratamiento y tendrán como consecuencia la destrucción de estas células o una disminución en la velocidad de crecimiento del tumor. El término monoclonal hace referencia a que estos anticuerpos están producidos por un tipo de linfocitos en concreto.

Estos tratamientos sólo serán de utilidad en aquellos tipos particulares de cáncer que tengan gran dependencia de una vía de señalización concreta para crecer. Tradicionalmente estos fármacos tienen nombres científicos acabados en las letras “mab” en referencia a las iniciales de esta familia en inglés (monoclonal antibodies).

Entre los anticuerpos monoclonales más empleados en la práctica clínica oncológica, se encuentran el trastuzumab, pertuzumab, cetuximab y panitumumab.

*Trastuzumab:* Se ha generado contra el receptor de membrana denominado Her-2 ó Her-2 / neu ó erb-B2. Este receptor forma parte de la familia de proteínas Her que son receptores de superficie celular con la función de transmitir la señal de crecimiento. Her-2 está presente en células normales y en la mayoría de los tumores pero, entre un 15 y un 20% del cáncer de mama lo expresan en gran cantidad mostrando una elevada dependencia de esta molécula para crecer y son, por tanto, susceptibles de ser tratados con trastuzumab.

Actualmente trastuzumab forma parte de la primera línea de tratamiento para cáncer de mama Her-2 positivo (20-30% de los casos de cáncer de mama) en todas las situaciones de tratamiento, ya sea como tratamiento inicial antes de la cirugía (neoadyuvancia), complementario al tratamiento local del cáncer de mama (adyuvancia) o en situación de enfermedad metastásica. Está indicado también en cáncer gástrico que expresa Her-2, en combinación con quimioterapia.

La tolerancia es buena, siendo los efectos secundarios escasos, los más frecuentes son la reacción alérgica que puede desencadenar en algunos casos y por otra parte, la cardiotoxicidad pudiendo producir una disminución de la fuerza de contracción del músculo cardíaco en un porcentaje bajo de casos pero que exige la supervisión cuidadosa de la función cardíaca mediante ecocardiografías o determinaciones de medicina nuclear.

*Pertuzumab*: Se trata de un anticuerpo monoclonal muy parecido a trastuzumab. También está dirigido al receptor Her-2, pero se une al mismo en un “punto de anclaje” distinto de trastuzumab. Así como trastuzumab actúa, sobre todo, induciendo la destrucción del receptor y la respuesta inmune contra las células del cáncer, pertuzumab actúa impidiendo que el receptor Her-2 se active mediante su unión a otro ceptor de la familia (Her-3).

*Cetuximab*: dirigido contra otro miembro de la familia Her en concreto contra Her-1, más frecuente conocido como receptor del factor de crecimiento epidérmico o EGFR (del inglés “epidermal growth factor receptor”). El EGFR, al igual que Her-2, está presente en muchas células tanto normales como de tumores diversos, sin embargo es en dos tipos de tumores donde se ha demostrado mayor utilidad de cetuximab: los tumores del área otorrinolaringológica (llamados tumores de cabeza y cuello) y el cáncer de colon.

Cetuximab se administra por vía endovenosa y sus efectos secundarios se limitan, fuera de las posibles reacciones alérgicas que se pueden asociar a su administración, a reacciones cutáneas de tipo acné después de dosis repetidas.

*Panitumumab*: Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de EGFR, al igual que cetuximab. La diferencia con este último es, simplemente, el tipo de inmunoglobulina que conforma el fármaco, siendo la diana la misma. Actualmente, panitumumab está aprobado para su uso en cáncer colorectal metastático, tras el fracaso de quimioterapia convencional y siempre que su diana, EGFR, funcione con normalidad. En concreto, panitumumab, ha demostrado utilidad cuando el tumor tiene la proteína K-ras en su estado original, cuando no está mutada. Esta proteína, que es capaz de generar cáncer cuando está mutada, ha de funcionar con normalidad para facilitar la acción del fármaco.

### ***Inhibidores de tirosina quinasa***

Este grupo de fármacos antineoplásicos actúan sobre receptores de factores de crecimiento y vías de transmisión de señales intracelulares. Existen multitud de receptores celulares implicados en la transducción de señales, siendo los del tipo tirosina quinasa uno de los más frecuentes y con mayor potencial de aplicación terapéutica.

Los receptores de tirosina quinasa (RTK) son proteínas transmembrana compuestas por un dominio extracelular (al que se une el ligando), un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático que presenta actividad enzimática. Existen al menos 3 clases de RTK que se diferencian en el dominio extracelular. Algunos de los más relevantes son: receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), la familia del receptor de crecimiento fibroblástico (FGFR) y el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). La actividad de los RTK, clave para el correcto funcionamiento celular, puede verse alterado por diversos mecanismos en el cáncer.

Los inhibidores de tirosina quinasa son moléculas de pequeño tamaño con buena biodisponibilidad vía oral, capaces de atravesar la membrana celular e interactuar con el sitio de actividad de tirosina quinasa. Tienen también la ventaja de ser moléculas que ejercen su acción contra las células portadoras de una determinada alteración en sus sistemas biológicos, en contraposición al empleo de fármacos antineoplásicos clásicos que tienen un mecanismo de acción antiproliferativo relativamente indiscriminado y con un margen terapéutico estrecho.

Desde un punto de vista farmacológico se clasifican en función de su afinidad como inhibidores reversibles e irreversibles y según su especificidad se clasifican como específicos de Her-1 o multifuncionales.<sup>52,53,54</sup> Entre ellos, destacan: gefitinib,<sup>55,56</sup> erlotinib<sup>57</sup> y lapatinib.<sup>58,59</sup>

Entre los inhibidores de tirosina quinasa multidiana destacan: sorafenib<sup>60</sup>, sunitinib<sup>61,62</sup> e imatinib.<sup>63</sup>

Algunos de reciente comercialización son: pazopanib, vemurafenib y vandetanib.

### ***Fármacos antiangiogénicos***

Son aquellos fármacos que actúan inhibiendo la producción de nuevos vasos sanguíneos que el tumor requiere para seguir creciendo. Entre ellos, destaca bevacizumab por su gran empleo en la práctica clínica diaria.

Bevacizumab: anticuerpo monoclonal que se administra vía intravenosa. No está dirigido contra el receptor de membrana sino contra un ligando. En concreto bevacizumab se une al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) e impide que se una a su receptor. De este modo se detiene la

activación de la vía que conduciría a estimular la formación de nuevos vasos. Se ha aprobado para su utilización, junto con quimioterapia, en la primera línea de tratamiento del cáncer de colon y de mama irreseccable o metastásico. Presenta como efectos secundarios riesgo de descontrol de la tensión arterial y que puede favorecer el sangrado. También puede producir fatiga, diarrea, dolor abdominal, aumento de las proteínas en la orina y disminución de las defensas. Sin embargo estos efectos secundarios son por lo general leves y de fácil manejo.

### ***Inhibidores de mTor***

Son aquellos nuevos fármacos que se dirigen a inhibir la activación de la proteína mTor (“mammalian target of rapamycin”), la cual está activada en múltiples tumores y su activación es capaz de generar proliferación y de evitar la muerte programada de las células, lo que conduce a su crecimiento desordenado.

Existen actualmente dos fármacos inhibidores de mTor que han logrado indicación para su uso clínico: Everolimus y temsirolimus, los cuales se describen en el apartado de antineoplásicos orales.

### ***Agentes inmunomoduladores***

El mecanismo de acción de este grupo de fármacos se basa en conseguir una reactivación del sistema inmune del paciente, puesto que una de las características que necesitan las células cancerígenas para crecer es la de evitar al sistema inmune del organismo que está naturalmente preparado para destruir células que crecen descontroladamente.

Tras muchos años de investigación, por fin nuevos fármacos con este mecanismo de acción han comenzado a utilizarse en la práctica clínica, como mifamurtida e ipilimumab.

*Mifamurtida:* Es un potenciador de la inmunidad de los pacientes contra las células tumorales. Induce a los monocitos y macrófagos (células del sistema inmune o de defensa del organismo) a producir sustancias entre las que existen factores antitumorales (TNF) que se ha demostrado eficaz contra las células malignas.

Este fármaco ha conseguido aprobación en casos de osteosarcoma, tumores poco frecuentes y con tendencia a producirse en menores de 20 años, frecuentemente mortales. La administración de mifamurtida ha demostrado reducir a la mitad el riesgo de muerte por este tumor y aumentar las tasas de supervivencia en esta situación de un 70 a un 78%.

*Ipilimumab*: Se trata de un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína CTLA-4 de los linfocitos T citotóxicos. Esta proteína es responsable de la “tolerancia” que los linfocitos presentan frente a algunas células tumorales y el bloqueo de la misma “reactiva” su eficacia antitumoral.

Ipilimumab se ha demostrado eficaz en melanoma metastático y la administración de 4 dosis del mismo ha demostrado duplicar las tasas de supervivencia a 1 y 2 años.

Los efectos secundarios de este fármaco se derivan de la activación del sistema inmune e incluyen toxicidad intestinal, cutánea, nerviosa y del sistema endocrino.

### III.2.3.8. Otros

Existen además, otros fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer con mecanismos de acción diferentes a los descritos, como son por ejemplo, bleomicina, L-asparaginasa e hidroxiurea.

*Bleomicina*<sup>64</sup>: se trata de un antibiótico con propiedades citostáticas, obtenido de *Streptomyces verticillus*. Provoca la formación de radicales libres que rompen el ADN. Se emplea en regímenes de combinación para el tratamiento de linfomas, tumores germinales, cáncer de cabeza y cuello, de piel, cérvix, vulva y pene. La toxicidad limitante de este fármaco es la fibrosis pulmonar. También puede provocar fiebre en las 48 horas siguientes a la infusión, hiperpigmentación, descamación cutánea, mucositis, etc.

*L-asparaginasa*<sup>65</sup>: es una enzima natural presente en muchas plantas y microorganismos. Su acción antitumoral se debe a que reduce los niveles plasmáticos de L-asparagina, aminoácido esencial para la síntesis de proteínas y la viabilidad celular. Se emplea para el tratamiento de leucemia linfática aguda en niños.

*Hidroxiurea*<sup>66</sup>: actúa inhibiendo la enzima ribonucleótido reductasa, que interviene en la conversión de ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos, precursores imprescindibles de la síntesis y reparación del ADN. Se utiliza para el tratamiento de neoplasias hematológicas, aunque también tiene actividad en el cáncer de cabeza y cuello y en el epitelial de ovario refractario.

### III.2.4. Antineoplásicos orales

En los últimos años, son muchos los antineoplásicos administrados vía oral (AO) que se han introducido en terapéutica. En comparación con la terapia intravenosa, la oral presenta ventajas como son la flexibilidad en cuanto a lugar y tiempo de administración (lo cual se traduce en una mayor

comodidad para el paciente y una mayor autonomía) y la disminución de las complicaciones y costes de la vía intravenosa (iv).

La iv presenta además un inconveniente importante como es la posibilidad de extravasación (instilación en el espacio perivascular de fármacos citostáticos) durante la administración. Puede producir dolor prolongado, infección, artritis (cuando la vena está sobre una articulación), necrosis de la piel y tejido subcutáneo. Además, muchos citostáticos producen molestias locales en el punto de infusión con sensación de quemazón (suele mejorar con aplicación local de frío). Estos inconvenientes de la terapia iv pueden verse eliminados o reducidos con los AO.

Muchos de los antineoplásicos orales son profármacos, es decir, se administra un compuesto que es menos tóxico, o tiene mejores características farmacodinámicas y una vez en el organismo se convierte en otro fármaco más eficaz, seguro y selectivo frente a su diana terapéutica. Estas ventajas de los AO, se traducen, además, en una mejora en la calidad de vida, objetivo importante en pacientes con cáncer.

No obstante, son fármacos no exentos de inconvenientes, entre los que podemos citar los regímenes de dosificación complejos, la existencia de reacciones adversas y las interacciones entre medicamentos.<sup>12,67,68,69,70</sup>

En cuanto a los regímenes de dosificación de estos medicamentos son, en su mayoría, más complejos que los manejados en la farmacoterapia convencional por administrarse en un contexto ambulatorio; así, la administración por el paciente o cuidador puede traducirse en una falta de adherencia al tratamiento, si se carece de información y monitorización predeterminada. Son especialmente importantes las interacciones farmacocinéticas que ocurren a nivel de la absorción, pudiendo aumentar o disminuir la eficacia terapéutica.<sup>71</sup> Esto es especialmente relevante si tenemos en cuenta que los citostáticos son fármacos con un estrecho margen terapéutico. Así pues, algunos medicamentos que alteran el pH del tracto gastro-intestinal superior como los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas-H2, pueden alterar la solubilidad y biodisponibilidad de algunos AO (erlotinib, gefitinib, lapatinib o sorafenib)<sup>72,73</sup> disminuyendo la concentración plasmática de los mismos y por tanto, su eficacia frente a la enfermedad.

A continuación se recogen los antineoplásicos orales disponibles, relacionados por orden alfabético, indicando sus características más importantes.

**Abiraterona<sup>74</sup>**

Se trata de un fármaco inhibidor de la producción de andrógenos por parte del sistema endocrino. Ha demostrado que, en pacientes con cáncer de próstata avanzado (metastático, no curable) resistente a los tratamientos hormonales previos y a la quimioterapia, es capaz de aumentar en un 50% el tiempo de supervivencia. Pacientes en situación avanzada de la enfermedad que recibieron abiraterona presentaron una supervivencia mayor que los que recibieron placebo.<sup>75</sup>

Sus efectos secundarios se ven muy modulados por el hecho de administrarse junto con corticoides y su tolerancia es, en general, muy buena.

**Capecitabina<sup>76,77</sup>**

Capecitabina es un profármaco de 5-fluorouracilo (5-FU), que se administra vía oral y se absorbe por las células intestinales. Por medio de varios pasos enzimáticos se transforma en 5-FU y alcanza concentraciones elevadas en el tejido tumoral respecto al tejido sano. Es utilizado en cáncer de colon y de mama principalmente; los últimos estudios llevados a cabo en pacientes con cáncer esofagogástrico, también apoyan su empleo en estos tumores, combinada con otros fármacos.<sup>78</sup> Distintos ensayos ponen de manifiesto una eficacia similar a la del 5-fluorouracilo en tumores gastrointestinales (colon y gástrico).<sup>79</sup>

Después de su absorción intestinal sufre una triple conversión enzimática. Es metabolizada fundamentalmente a nivel hepático y tumoral (por acción de carboxilesterasa y citidina desaminasa), activándose en el último paso por timidina fosforilasa presente en mayor concentración en las células tumorales. Los efectos adversos más importantes incluyen diarrea, eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie), náuseas, vómitos, mareos y mucositis (similares a las observadas con su análogo intravenoso 5-FU).

**Erlotinib<sup>57</sup>**

Quinazolina con actividad reversible y selectiva frente a EGFR. Desde un punto de vista químico y estructural, erlotinib es una molécula prácticamente idéntica a gefitinib (derivado quinazolinico de bajo peso molecular de administración oral). Es bien tolerado, presentando como complicaciones más comunes alteraciones cutáneas y diarrea.

Se aprueba su uso en el tratamiento de cáncer de pulmón, cuando ha fallado la quimioterapia convencional de primera línea.

Existe un amplio debate en la comunidad científica sobre qué tipo de alteración molecular del EGFR se asocia a mayor eficacia de erlotinib. Existe evidencia de que, cuando el receptor de membrana tiene una determinada alteración en su estructura, la molécula puede ser más o menos eficaz. Sin embargo las investigaciones al respecto todavía no son definitivas. Los resultados preliminares indican que es particularmente eficaz en cáncer de pulmón en mujeres, sin antecedentes de hábito tabáquico y con el tipo denominado adenocarcinoma.

### **Everolimus y Temsirolimus<sup>80</sup>**

Inhibidores de mTor de utilidad en carcinoma de células renales, cuando el tumor es resistente a fármacos dirigidos a inactivar la angiogénesis dependiente de VEGFR (sunitinib, sorafenib, pazopanib, bevacizumab).

Everolimus ha demostrado recientemente además su utilidad en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos que se ha hecho resistente a un tratamiento hormonal de primera línea. En este caso, administrar el fármaco junto con un nuevo tratamiento hormonal parece aumentar sustancialmente el tiempo de control de la enfermedad.<sup>81</sup>

Ambos fármacos pueden producir efectos secundarios, de manera similar a la mayor parte de los nuevos medicamentos dirigidos a inhibir la señalización intracelular: cansancio, pérdida de apetito, diarreas, erupciones cutáneas...<sup>75</sup>

### **Gefitinib<sup>55,56</sup>**

Quinazolona oral, inhibidor monofuncional reversible de la tirosina quinasa del EGFR. Con actividad antitumoral significativa tanto como agente único como en combinación con quimioterapia (taxanos, derivados de platino, gemcitabina) o radioterapia. Bloquea la cascada de señales inducida tras la activación del EGFR, produce la parada del ciclo celular en G1 y, además, inhibe de manera significativa la secreción de factores angiogénicos por parte de la célula tumoral. Los efectos adversos más comunes son rash y diarrea.

### **Imatinib<sup>63</sup>**

Inhibidor multifuncional irreversible. Inicialmente diseñado para inhibir el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, se observó que era también capaz de inhibir de forma eficaz la tirosina quinasa de c-kit (CD117), las tirosinas quinasas relacionadas con abl y la proteína de fusión anómala bcr-abl. Presenta buena absorción vía oral, con una vida media de 13-16 horas. Los efectos



adversos más frecuentes son: náuseas, mialgias, edema, rash cutáneo y raramente anemia y elevación de las transaminasas.

### **Lapatinib**<sup>58,59</sup>

Inhibidor multifuncional reversible del EGFR y Her2, eficaz en tumores en los que existe coexpresión de ambos receptores. De especial relevancia en cáncer de mama, ovario, cervix o gástrico. Los efectos secundarios más frecuentes son rash y diarrea. Su utilización con otros agentes quimioterápicos es factible (especialmente llamativa la actividad clínica documentada en cáncer de mama resistente al tratamiento previo con trastuzumab).

Actualmente lapatinib está indicado, bien sea en combinación con quimioterapia o con tratamiento hormonal, en cáncer de mama Her-2 positivo, cuando trastuzumab deja de ser eficaz.

### **Pazopanib**<sup>82</sup>

Inhibidor de la actividad tirosina quinasa de los receptores de VEGFR, PDGFR y c-Kit. Estos receptores celulares están fuertemente involucrados en la angiogénesis por lo que pazopanib es un potente agente antiangiogénico. Inhibe directamente el crecimiento de las células tumorales que dependen de estos receptores para crecer. Actualmente está indicado en carcinoma de células renales, tanto en primera línea como tras fallo de otros agentes.

### **Sorafenib**<sup>60</sup>

Es una molécula sintética de pequeño tamaño con capacidad para inhibir la actividad tirosina quinasa de varias isoformas de Raf (una de las vías de señalización más estudiadas en los últimos años es la de Raf/MEK/ERK, que regula la proliferación y diferenciación celular y que está sobreactivada en aproximadamente un 30% de los cánceres humanos, por lo que sus componentes representan excelentes dianas terapéuticas para el desarrollo de nuevos fármacos)<sup>83</sup>. *In vitro*, también tiene capacidad de inhibir otras tirosinas quinasas, lo que indica que su mecanismo de acción tumoral no se produce por una sola vía.

Tiene, al igual que Sunitinib, actividad antiproliferativa y de disminución de la formación de nuevos vasos para el tumor (neoangiogénesis).

Está aprobado para su uso en cáncer de riñón en estadios avanzados en el que ha demostrado mejorar la supervivencia.

El perfil de efectos secundarios incluye: fatiga, alteraciones de la piel (enrojecimiento, dolor e incluso formación de ampollas en los casos más extremos, síndrome mano-pie), alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) e hipertensión. Requiere precaución en su administración a pacientes con problemas cardiológicos previos. En general, sin embargo, estos efectos secundarios no suelen ser graves y es bien tolerado.

### **Sunitinib**<sup>61,62,84</sup>

Es una molécula con actividad antitumoral y antiangiogénica por su capacidad de inhibir la activación de receptores de factores de crecimiento cruciales en la génesis y progresión de diferentes tumores: VEGFR-1 Y 2, FLT-3, Kit Y PDGFR.

El receptor del factor de crecimiento endotelial, tiene actividad tirosina quinasa en su dominio intracelular y su activación conduce a la neoangiogénesis.

Así pues, el doble mecanismo de sunitinib: inhibidor de la proliferación de las células tumorales y de la neoangiogénesis, ha supuesto un rápido desarrollo de la investigación con el mismo sobre pacientes con cáncer de diversos tipos. Actualmente sunitinib está indicado para el tratamiento de cáncer de riñón, es el tratamiento de elección para carcinoma renal de células claras no operable o metastásico; tumores del estroma gastrointestinal (GIST), en aquellos pacientes que presentan re-crecimiento del tumor tras tratamiento con imatinib o cuando este último medicamento no se tolera; tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET), está indicado para el tratamiento de tumores pNET bien diferenciados, no resecables o metastáticos, con progresión de la enfermedad en adultos.

En cuanto a los efectos secundarios, los más frecuentes son fatiga, pigmentación de la piel, náuseas, diarreas e hipertensión. Otros efectos secundarios más graves como disminución de la fuerza de contracción del corazón, hemorragia o descenso en el número de plaquetas, son más raros. Este fármaco se ha de administrar con precaución en pacientes con problemas cardíacos o con hipertensión arterial mal controlada.

### **Temozolamida**<sup>85</sup>

Es una imidazotetrazina, análogo estructural de la dacarbazina. Se trata de una molécula lipofílica que tiene una rápida absorción gastrointestinal y atraviesa la barrera hematoencefálica. La mielosupresión es la toxicidad más frecuente. Afecta a la serie blanca (característicamente los linfocitos) y la megacariocítica. Otros efectos secundarios son: náuseas, vómitos, astenia, estreñimiento, cefalea.

Se indica en el tratamiento de tumores cerebrales y melanoma.

**Topotecan<sup>86</sup>**

Al igual que ironotecan, es un derivado semisintético de la camptotecina (alcaloide de *Camptoteca acuminata*). Incorpora una cadena lateral básica que le aporta mayor hidrosolubilidad. Es un inhibidor potente de la topoisomerasa I del ADN, bloqueando su replicación. Se emplea para el tratamiento de carcinoma epitelial de ovario, carcinoma microcítico pulmonar, leucemia mieloide aguda (LMA) y más recientemente cáncer de cervix. La toxicidad más relevante es la neutropenia; como menos relevantes: emesis, alopecia, cuadro pseudogripal, hematuria y movilización de enzimas hepáticas.

**Vandetanib<sup>87</sup>**

Se trata de otra molécula de las denominadas “inhibidora de señal”, concretamente de la señal intracelular producida por la activación de los receptores de VEGFR y EGFR.

Está indicada en el infrecuente caso de pacientes con carcinoma medular de tiroides, (tumor poco frecuente pero huérfano de tratamientos hasta el presente cuando la cirugía no es útil). Ha demostrado aumentar (alrededor de un 50%) el tiempo de control de la enfermedad frente a placebo. Su perfil de efectos secundarios incluye diarrea, erupciones cutáneas y nauseas/vómitos, si bien en general son fácilmente controlables con medicación.

**Vemurafenib<sup>88</sup>**

Se trata de una pequeña molécula inhibidora que impide la señalización celular dependiente de una proteína llamada BRAF. Esta proteína presenta diversas mutaciones que han demostrado ser causantes del crecimiento descontrolado de muchos tumores. Está indicado en pacientes con melanoma metastático que presentan la mutación V600 determinada en BRAF (aproximadamente la mitad de pacientes con esta agresiva enfermedad). En estos pacientes, vemurafenib ha demostrado duplicar el tiempo de control de la enfermedad. Su principal interés radica en que, hasta hace muy poco tiempo, prácticamente no existía ningún tratamiento con eficacia, ni siquiera parcial, en pacientes con melanoma no resecable.

**Vinorelbina<sup>89</sup>**

Derivado semisintético de la vinblastina pero con mayor liposolubilidad. También existe en formulación intravenosa. Su biodisponibilidad vía oral varía del 27-43%. Se une a proteínas plasmáticas en un 80% y se distribuye ampliamente en los tejidos. Es metabolizada en el hígado por el citocromo P450 y excretada principalmente por vía biliar-heces (50%). Su vida media es de 27-43 h. La dosis vía

endovenosa es de 20-30 mg/m<sup>2</sup> y por vía oral de 60-80 mg/m<sup>2</sup>. La administración oral de este fármaco evita el deterioro venoso en estos pacientes (complicación relativamente habitual cuando el tratamiento se administra iv). Distintos estudios han puesto de manifiesto que, el uso de este fármaco por vía oral evita ciertos controles hematológicos que sí deben realizarse en el caso de que se emplee la formulación iv<sup>90</sup>. Se utiliza sobre todo en los siguientes tumores: cáncer de mama y carcinoma pulmonar no microcítico, tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes. También ha mostrado actividad en cáncer de cabeza y cuello, ovario, esófago y linfomas. La neutropenia y leucopenia son los efectos adversos mas frecuentes. La neurotoxicidad se presenta en el 10% de los enfermos. Es menos activa sobre los microtúbulos axonales, lo que condiciona menor neurotoxicidad.

### III.3. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

#### III.3.1. Definición y clasificación

Las interacciones farmacológicas (IF) se definen como “modificaciones o alteraciones cuantitativas o cualitativas del efecto de un fármaco causadas por la administración simultánea o sucesiva de otro fármaco, que se traduce en una variabilidad del efecto habitual o la aparición de un efecto distinto”.<sup>91,92</sup>

Según su mecanismo de acción pueden clasificarse en farmacocinéticas y farmacodinámicas.

<sup>93,94,95,96,97</sup>

<p><b>Interacciones farmacocinéticas</b> (concentración del fármaco en el organismo)</p> <p><u>Cambios en la absorción</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-cantidad absorbida de medicamento</li> <li>-velocidad de absorción</li> </ul> <p><u>Cambios en la distribución</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-distribución, cambios en el Vd</li> <li>-permanencia en la sangre y unión a proteínas plasmáticas</li> </ul> <p><u>Cambios en el metabolismo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-en otras moléculas más hidrosolubles</li> </ul> <p><u>Cambios en la excreción</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-orina, heces, sudor, etc</li> </ul>
<p><b>Interacciones farmacodinámicas</b> (efectos biológicos de los fármacos)</p> <p><u>Sinergia</u></p> <p><u>Antagonismo</u></p> <p><u>Potenciación</u></p>

Tabla 7. Mecanismos de las interacciones farmacológicas.<sup>98</sup> Vd: volumen de distribución.

**1) Farmacocinéticas:** son las mejor conocidas, e implican alteraciones a nivel de la absorción, distribución, metabolismo y/o eliminación.

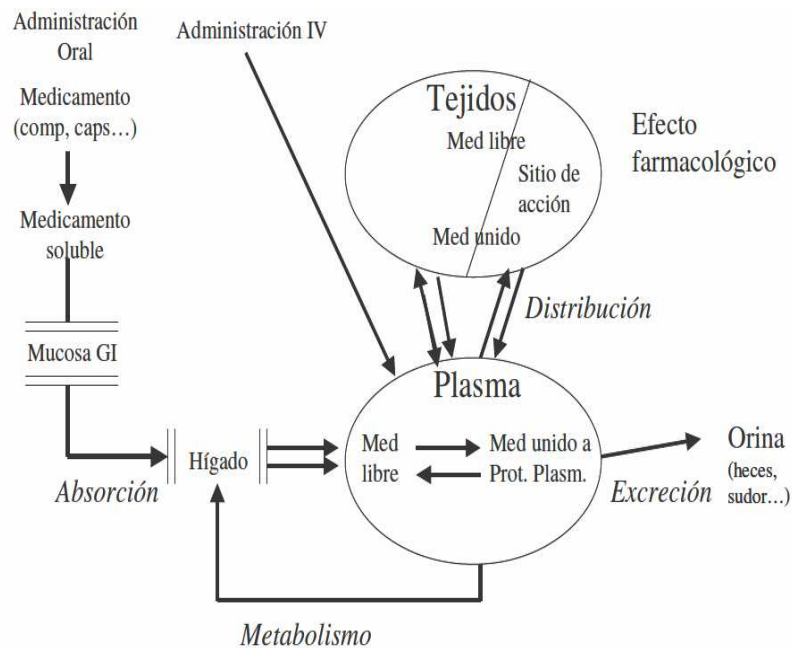


Figura 11. Esquema de los procesos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo, excreción).<sup>99</sup>

Entre las interacciones farmacocinéticas destacan: a) las interacciones con inductores (corticosteroides, anticonvulsivantes, omeprazol y rifampicina). b) inhibidores enzimáticos del citocromo P450 (cimetidina, fluconazol, ketoconazol, claritromicina, alopurinol, amiodarona, isoniazida, e inhibidores de la mono amino oxidasa). Algunos fármacos antineoplásicos que se metabolizan vía citocromo P450 son: alcaloides de la vinca, imatinib, gefitinib y erlotinib.

Los procesos de **liberación y absorción** pueden ser modificados a través de las variaciones en el pH gástrico, que pueden disminuir o aumentar la solubilidad de los fármacos según sus características químicas; el incremento o disminución de la motilidad intestinal, que disminuyen o aumentan el tiempo de exposición de los enterocitos al compuesto; la reacción química entre compuestos como los cationes divalentes, presentes en los antiácidos comercializados, que pueden reducir la absorción de fármacos como las quinolonas.<sup>100,101</sup>

Las IF que se producen a través de las modificaciones del **metabolismo** de fármacos son las más importantes. Para que un fármaco pueda ser excretado a través de la bilis o la orina precisa que el compuesto sea modificado a través de procesos de oxidación o hidroxilación (fase I) y posteriormente glucuronoconjugación (fase II), cuya función es permitir que el fármaco se transforme en un compuesto más hidrofílico.

Se considera que los procesos de fase I son los más relevantes en interacciones farmacocinéticas.

Muchos fármacos sufren procesos de metabolización fase I, oxidación e hidroxilación, catalizados por el sistema citocromo (CYP). Este sistema consiste en una gran familia de isoenzimas que se encuentran en los hepatocitos o en los enterocitos del intestino delgado y en menor grado en riñones, pulmones, cerebro y otros tejidos.<sup>105,106</sup> La actividad del sistema CYP puede verse modificada por múltiples factores heredados o adquiridos: tabaquismo, alcohol, edad, polimorfismos genéticos de los enzimas, estado nutricional y enfermedades intercurrentes.<sup>107</sup> Estos factores hacen que exista gran variabilidad interindividual e incluso en el mismo individuo en distintos momentos de su vida.<sup>108</sup>

De todas las isoenzimas del CYP, las que catalizan el metabolismo de la inmensa mayoría de los fármacos son las isoenzimas CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6. El más importante es el CYP3A4, que interviene en la depuración de más de la mitad de los fármacos disponibles actualmente y junto al CYP3A5 componen más del 70% de los citocromos del intestino delgado, considerándose hoy día que el efecto de primer paso se produce realmente en el intestino delgado y no en el hígado.

Se han identificado múltiples inhibidores del CYP3A4: claritromicina, eritromicina, ritonavir, delarvidina, fluoxetina, fluvoxamina, verapamilo, diltiazem, mifepristona y algunas plantas medicinales, entre otros.

La alteración de la actividad del sistema CYP puede ocurrir a través de tres mecanismos: Inhibición reversible (Figura 12); Inactivación casi irreversible e inhibición irreversible; inducción.<sup>103</sup> (Figura 13)

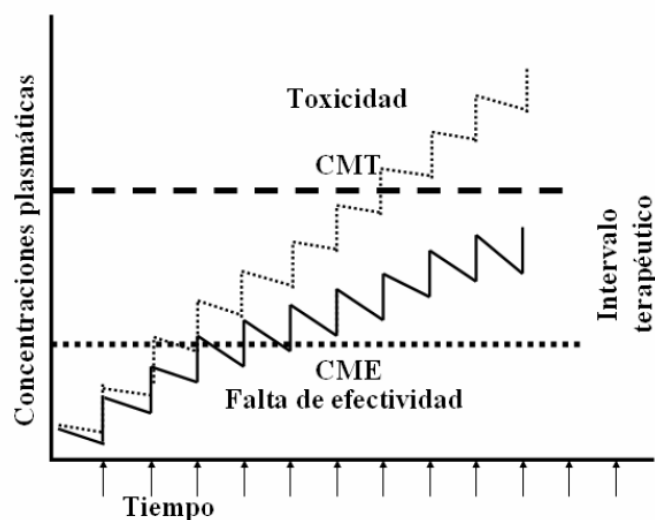


Figura 12. Esquema de inhibición enzimática<sup>99</sup>

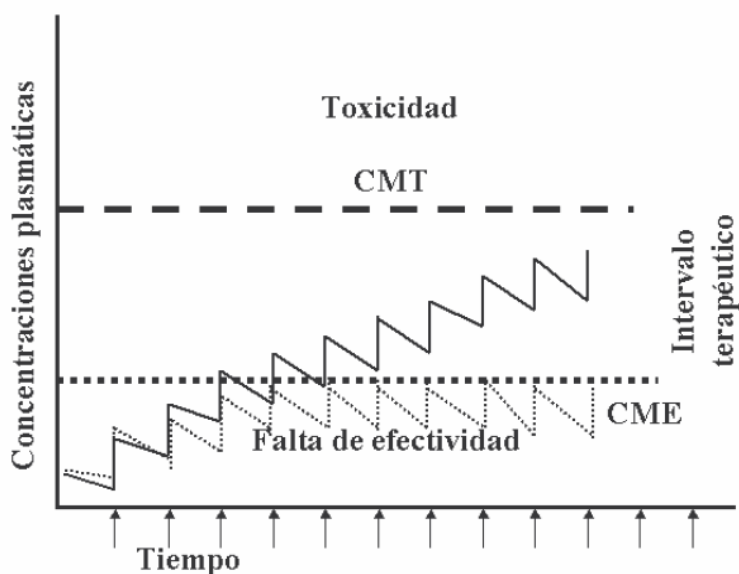


Figura 13. Esquema de inducción enzimática<sup>99</sup>

A pesar de lo anteriormente expuesto, las interacciones no suelen ocurrir por un solo mecanismo y así aunque algunos fármacos pueden inducir a la glicoproteína P la mayoría de los sustratos de CYP3A4 son inhibidores de la glicoproteína P.

La glicoproteína P dificulta el flujo de muchos fármacos de estructuras variadas devolviéndolos a la luz o permitiendo su ingreso, si es inhibida. De este modo, los inductores de la glicoproteína P producen una disminución de las concentraciones de fármaco en el órgano diana y los inhibidores el efecto contrario.<sup>109, 110, 111</sup>

El metabolismo fase II implica los procesos de conjugación de los metabolitos de los fármacos con ácido glucurónico, grupos acetilo, glutatión o sulfhidrilos. Por este sistema se producen conjugados hidrofílicos fácilmente excretables en bilis y orina. La principal familia de enzimas implicadas son las glucuroniltransferasas, de las cuales las más importantes son las uridin-5'-difosfato-glucuroniltransferasas o UGT, catalizadoras de la adición de una molécula de glucurónico desde el donante UDP-glucurónico a diferentes grupos de sustratos, reacción que genera habitualmente un derivado biológicamente inactivo e hidrosoluble, que puede excretarse rápidamente.<sup>101,109,112</sup>

En el ser humano existen dos familias de UGT: UGT1 y UGT2, y se conocen 20 isoenzimas. Aunque la mayor parte de las isoenzimas presentan actividad fundamentalmente en el hígado, existe actividad glucuroniltransferasa en estómago, yeyuno y riñón, con diferente grado según la isoforma enzimática.<sup>109,113,114,115</sup>



Además de la actividad glucuroniltransferasa, también existe actividad glutathiontransferasa y sulfotransferasa en el riñón<sup>116</sup>. La N-acetil-transferasa es otra familia de enzimas metabolizadoras de fármacos importantes en el ser humano, que acetilan endobióticos y xenobióticos, sobre todo tóxicos, a menudo revirtiendo el proceso de desacetilación catalizado por enzimas CYP.

El resultado final de una interacción farmacocinética es el incremento o disminución del área bajo la curva concentración-tiempo, que es más relevante si el fármaco presenta un margen terapéutico estrecho (modificaciones de un 20-30% pueden ser suficientes para provocar reacciones adversas), mientras que para compuestos con margen amplio los cambios habrían de ser muy superiores para que produjeran un efecto clínico significativo.<sup>117</sup>

**2) Farmacodinámicas:** se producen sobre el mecanismo de acción de un fármaco. Pueden ser debidas a modificaciones en la respuesta del órgano efector originando fenómenos de sinergia, antagonismo y potenciación.<sup>118</sup>

Son las más frecuentes, habiéndose identificado que un 60% de todas las interacciones farmacológicas detectables son farmacodinámicas.<sup>95</sup> A diferencia de las farmacocinéticas, tienen un mecanismo fácilmente previsible, pero de magnitud impredecible en el paciente, especialmente en pacientes polimedicados y con múltiples enfermedades. Sin olvidar que el efecto final de los fármacos es el resultado no solo de su actividad si no que dependerá también de la situación funcional del paciente, de las interacciones fármaco-enfermedad y de los efectos combinados de los múltiples medicamentos entre sí.<sup>117,119</sup>

El mecanismo principal de estas interacciones es la sinergia de mecanismos de acción, confluyendo las acciones de ambos fármacos en un mismo punto, generalmente posterior al receptor diana.<sup>95,109</sup>

Hay que considerar, además, que fármacos cuyo mecanismo de acción es aún mal conocido, como por ejemplo el metamizol, pueden presentar interacciones difícilmente previsibles.

Generalmente las interacciones farmacodinámicas suponen una potenciación del efecto secundario desfavorable del fármaco, como la inducción de úlceras por antiinflamatorios no esteroideos (AINE)<sup>120</sup> y sangrado por uso concomitante de anticoagulantes orales o aspirina.<sup>121</sup>

El efecto y la severidad de las IF pueden variar considerablemente de un paciente a otro, ya que existe una marcada variabilidad intra e interindividual, por lo que una misma IF puede no tener igual importancia clínica en pacientes diferentes.

Algunos fármacos implicados frecuentemente en interacciones farmacodinámicas son los utilizados en afecciones del sistema nervioso central<sup>109</sup> y antidiabéticos orales.<sup>122</sup>

### III.3.2. Factores que influyen en su aparición

Los factores más importantes que pueden afectar la susceptibilidad de un paciente a las IF son los siguientes: 123,124,125,126,127,128,129,130

#### a) Factores inherentes al paciente:

**Edad:** los pacientes ancianos tienen un mayor riesgo de sufrir IF, debido a que con frecuencia están polimedicados y suelen tener deteriorada la función renal y la hepática. Debido a ésta disminución de sus funciones fisiológicas, las IF se asocian a síntomas más severos teniendo consecuencias más graves que en la población joven.

Los niños son también particularmente susceptibles a las IF, debido a una disminución del metabolismo y excreción renal.

**Características genéticas:** como consecuencia de la existencia de polimorfismo genético, la actividad de algunos isoenzimas del citocromo P-450 está bimodalmente distribuida en la población, lo que permite clasificar a los individuos en metabolizadores lentos y rápidos, pudiendo afectar por tanto al proceso de metabolización de fármacos.

**Dieta y estado nutricional:** los alimentos pueden afectar a la absorción gastrointestinal de determinados fármacos, alterando sus niveles plasmáticos y su potencial de interacción. Además, las insuficiencias y los excesos en la dieta pueden predisponer al paciente a que se produzcan ciertas IF.

#### b) Factores inherentes a la enfermedad:

**Patología:** tanto la patología principal como las concomitantes pueden influir en las IF, ya que la importancia de una IF depende también del estado clínico previo del paciente. Los pacientes que padecen una serie de enfermedades como diabetes, hipertiroidismo, hipotiroidismo, alcoholismo y diversos trastornos gastrointestinales, pueden responder de manera distinta a la acción de los fármacos.

#### c) Factores externos:

El tabaco aumenta la actividad del isoenzima CYP1A2, con lo que afecta el metabolismo de algunos fármacos.

El alcohol también es una importante causa de IF, ya que la ingestión aguda de alcohol produce una inhibición del metabolismo, mientras que el consumo crónico conlleva una inducción de determinadas rutas metabólicas, en particular las que implican a la isoenzima CYP2E1.

d) Otros factores relacionados con la administración del fármaco<sup>123, 125, 126</sup>:

Inicio o fin del tratamiento, dosificación, vía de administración, frecuencia de administración, secuencia de administración y duración del tratamiento.

### III.3.3. Interacciones farmacológicas en la práctica clínica

El potente arsenal farmacológico actual, debido fundamentalmente al elevado número de fármacos introducidos en terapéutica durante los últimos años, representa un importante avance en la farmacoterapia moderna, al mismo tiempo que ha supuesto un incremento tanto en el número de reacciones adversas observadas como en la aparición de nuevas interacciones farmacológicas. Éstas pueden ser causa de ingreso hospitalario, aunque en la práctica este hecho es relativamente infrecuente.<sup>126, 131</sup>

En función de las características farmacológicas de los distintos fármacos que puede recibir un paciente, las IF potenciales son múltiples, pero en la práctica diaria sólo algunas de ellas tienen consecuencias clínicas relevantes. Aunque es muy difícil saber la incidencia real y la significación clínica de las IF, actualmente se conoce que muchas de ellas no suponen un riesgo para el enfermo; además las que son clínicamente significativas se presentan en una proporción de pacientes pequeña.<sup>124, 132</sup>

Según algunos estudios<sup>133, 134</sup> aproximadamente 370.000 pacientes de Atención Primaria y especializada, entre un 2,2 y un 70,3% de los mismos, pueden presentar IF potenciales y en más de un 11,1% se describen síntomas que pueden ser atribuidos a los efectos de una interacción farmacológica.<sup>126</sup>

Otros autores describen que estas interacciones son la causa del 7% de las reacciones adversas a medicamentos que se producen en el hospital y que, además, el 2% de los pacientes hospitalizados sufre una IF detectable clínicamente; de ellos el 0,2% de los casos son de consecuencias graves. Estos porcentajes aumentan si se estudian algunos grupos farmacológicos concretos, como los anticoagulantes orales; así, el 23% de los pacientes con tratamientos que incluyen estos fármacos presentan una posible IF, aunque la frecuencia de que ésta sea clínicamente relevante es menor.<sup>132</sup>

El número de posibles interacciones entre dos fármacos en un paciente que está en tratamiento con 2, 4, 6 u 8 medicamentos es de 1, 6, 28 o 120, respectivamente. Es altamente improbable que todas las combinaciones puedan producir IF, pero es importante considerar todas las posibles para poder identificar las combinaciones de riesgo. En la práctica diaria, la capacidad de establecer posibles IF disminuye cuando el número de fármacos prescritos aumenta, por lo cual es importante disponer de sistemas, preferiblemente informatizados, que permitan detectarlas de manera rutinaria.<sup>135</sup>

Puesto que la identificación, prevención y tratamiento de las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes son aspectos fundamentales en la farmacoterapia, algunos autores<sup>91,136</sup> han pretendido sistematizar la información y desarrollar una propuesta para establecer y evaluar la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas. Así, Amariles et al.<sup>91</sup> proponen una secuencia de pasos a seguir para establecer la relevancia clínica de las interacciones y una clasificación basada en la gravedad y probabilidad de aparición.

### **III.3.4. Interacciones farmacológicas y fármacos antineoplásicos**

Los pacientes con cáncer son pacientes especialmente susceptibles de sufrir IF, como consecuencia de:

- La politerapia. Un número importante de pacientes con cáncer superan los 65 años, presentando por tanto distintas enfermedades asociadas a la edad, lo que conlleva la utilización de distintos fármacos. Requieren también otros medicamentos relacionados con el proceso canceroso, además de los propios antineoplásicos, como son antieméticos, analgésicos, hormonas, antibióticos, antifúngicos, etc.
- Los fármacos antineoplásicos se caracterizan por tener un estrecho índice terapéutico, presentar perfil farmacológico complejo y gran variabilidad farmacodinámica y farmacocinética, tanto intra como interindividual.
- Alteraciones en los procesos de metabolización y excreción debida al deterioro orgánico, que acompaña tanto a la patología base en sí misma como al proceso de envejecimiento.
- El empleo frecuente de medicinas alternativas sin control ni conocimiento del médico responsable.

#### **III.3.4.1. Mecanismos implicados**

Las IF de los fármacos antineoplásicos están mediadas por mecanismos de tipo farmacéutico, farmacocinético y farmacodinámico.

**Interacciones farmacéuticas:** se producen cuando dos o más compuestos presentan incompatibilidad física y/o química. En este apartado, cabe destacar las IF farmacéuticas que ocurren con los vehículos empleados en las preparaciones farmacéuticas de citostáticos.

Así, por ejemplo, la adición de mesna a una solución de cisplatino forma un aducto entre el cisplatino y el grupo tiol del mesna que conduce a la inactivación del compuesto de platino. Otros ejemplos lo constituyen la rápida degradación de mitomicina en una solución de glucosa al 5% o la precipitación de taxanos, epipodofilotoxinas y 5-fluorouracilo en algunos fluidos para infusión.

Una de las interacciones farmacéuticas relacionadas con el vehículo más conocidas es la que se produce entre el paclitaxel y el excipiente empleado para solubilizarlo (cremophor-EL o aceite de ricino polioxetilado). Este excipiente no solo es responsable de algunos de los efectos adversos relacionados con la administración de la preparación (reacciones de hipersensibilidad) sino que además la cantidad en que se encuentra condiciona el porcentaje de paclitaxel libre. El cremophor-EL además es un inhibidor de la glicoproteína-P.

En otros casos el vehículo empleado modifica las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del citostático. Así, la doxorubicina encapsulada en liposomas presenta menor cardiotoxicidad y, además, la concentración plasmática es unas 300 veces superior a la preparación convencional.

Por el contrario, la incorporación de cisplatino a los liposomas impide que el fármaco alcance eficazmente el lugar de acción, imposibilitando que establezca los aductos DNA-platino.<sup>137</sup>

**Interacciones farmacodinámicas:** Se producen sobre el mecanismo de acción de los fármacos generando fenómenos de sinergia, antagonismo o potenciación. Algunos ejemplos frecuentes en la práctica diaria son la trombocitopenia producida al utilizar conjuntamente paclitaxel y carboplatino, la citotoxicidad sinérgica entre cisplatino y gemcitabina y el aumento de la concentración plasmática de 5-fluorouracilo al asociarlo a leucovorin.

El mayor entendimiento de los mecanismos patogénicos y oncogénicos implicados en algunos tipos de cáncer ha permitido el desarrollo de nuevas estrategias efectivas para el tratamiento de esta enfermedad. El uso de fármacos para corregir defectos genéticos específicos responsables del comportamiento biológico de las células cancerígenas ha sido ya aplicado con éxito en la práctica clínica. La filosofía fundamental de estas nuevas terapias es neutralizar las proteínas que son sobre-expresadas en los tumores, interfiriendo de este modo con los procesos de señalización y promoviendo y potenciando la regresión del cáncer, es decir, aumentando la sensibilidad a la quimioterapia principalmente. La utilización de fármacos que interfieren con la proliferación y señalización celular, angiogénesis y neovascularización e integridad del DNA junto con los agentes citotóxicos convencionales es una estrategia a considerar para aumentar la efectividad y seguridad de los

tratamientos en el paciente con cáncer.<sup>138</sup> Un ejemplo de ello es el beneficio terapéutico de la combinación del anticuerpo monoclonal cetuximab con irinotecan, en pacientes con cáncer colorectal avanzado refractario al tratamiento con irinotecan, aunque también se han obtenido buenos resultados con cetuximab y cisplatino en pacientes con cáncer de cabeza y cuello refractario al cisplatino<sup>139</sup>. Otro ejemplo de esta terapia combinada es la adición de bevacizumab (anticuerpo monoclonal inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular VEGF, antiangiogénico) a paclitaxel y carboplatino que ha demostrado un aumento de la supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. Otros estudios de investigación incluyen terapias combinadas con sunitinib, sorafenib y bortezomib, entre otros.

**Interacciones farmacocinéticas:** Son de especial importancia las IF mediadas por el citocromo P 450, glicoproteína P y los receptores nucleares, tal como se desarrolla a continuación.

Citocromo P 450: la mayoría de los fármacos antineoplásicos y/o de sus metabolitos pueden inhibir o inducir una o más isoformas del citocromo P450, alterando por ello el aclaramiento de los fármacos administrados concomitantemente.<sup>103</sup> Además, cuando las enzimas metabolizadoras están implicadas en la bioactivación de pro-fármacos (ej. ciclofosfamida e ifosfamida), la inducción enzimática puede originar una mayor toxicidad.<sup>140</sup>

La absorción oral de citostáticos que no son pro-fármacos puede verse también modificada por metabolismo a nivel intestinal. Hay evidencias que indican que la actividad de las enzimas del citocromo P450 en la pared intestinal es un factor que altera significativamente la biodisponibilidad oral de citostáticos que son sustratos de isoformas del citocromo P450 como anastrozol, exemestano, imatinib, letrozol, tamoxifeno y tretinoína.<sup>141</sup>

Papel de la glicoproteína-P (gp-P): La gp-P localizada en la membrana de los enterocitos limita la absorción de un importante número de fármacos y su bloqueo ha mostrado una inhibición de la biodisponibilidad de fármacos antineoplásicos orales, como por ejemplo los taxanos. Por otro lado, la gp-P localizada en las células tubulares renales o en el sistema biliar influye sobre la distribución y excreción de los fármacos.

Sin embargo, esta glicoproteína juega un importante papel en el tratamiento del cáncer ya que se encuentra sobre-expresada en determinadas células tumorales por lo que se ha reconocido como una de las principales causas de resistencia a la quimioterapia, al limitar la entrada de los citostáticos al interior de las células tumorales.

Receptores nucleares: Los receptores nucleares PXR (*pregnane X receptor*) y CAR (*constitutive androstane receptor*) regulan la inducción de la mayoría de los enzimas involucrados en el metabolismo de los fármacos y de las proteínas transportadoras<sup>142</sup>. Se ha observado un aumento de la transcripción de diversos genes implicados en el metabolismo de fármacos como respuesta a la activación de estos receptores por lo que los fármacos agonistas de ellos pueden dar lugar a interacciones de importancia clínica en oncología.

Algunos fármacos agonistas del receptor nuclear PXR son amprenavir, bosentan, carbamacepina, cortisona, exemestano, ciclofosfamida, dexametasona, hidroclotisona, hiperforina, omeprazol, taxol, fenobarbital, fenitoína, rifampicina y tamoxifeno entre otros. Entre los fármacos agonistas indirectos del receptor nuclear CAR se encuentran fenobarbital y fenitoína.

En estudios realizados con cultivos de hepatocitos humanos se ha comprobado que la rifampicina conduce a la sobreexpresión, no solo de CYP3A4 y gp-P, sino también de CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 y el transportador MRP2. Asimismo, en estudios en individuos sanos se ha observado que el tratamiento con rifampicina conduce a un aumento del contenido intestinal de gp-P, UGT1A1 y MRP2. Este concepto adquiere especial relevancia si tenemos en cuenta que un número importante de citostáticos se metabolizan mediante las isoformas CYP3A4 y CYP2C9 ambas inducibles por rifampicina.

Un ejemplo de un activador potente del receptor PXR es la hiperforina, uno de los principios activos de *Hipericum perforatum* L. o “hierba de San Juan”. Los principios activos de esta planta afectan de forma significativa la farmacocinética del imatinib, observándose una reducción en el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) y en la concentración máxima del fármaco del 32% y 29%, respectivamente<sup>143</sup>. Además, la hiperforina aumenta el aclaramiento del irinotecan y de su metabolito activo el SN-38 en un 12% y 42% respectivamente<sup>144</sup>.

### III.3.4.2. Fármacos antineoplásicos

Son escasos y variados los estudios que centran su atención en las interacciones medicamentosas en pacientes en tratamiento con antineoplásicos y en particular con antineoplásicos orales. Destacan los trabajos realizados por Riechelmann et al. en pacientes oncológicos ambulatorios y hospitalizados. Así, en el año 2005<sup>12</sup> los autores realizaron un estudio retrospectivo en 100 pacientes con cáncer hospitalizados que recibían una media de 8 fármacos, observando que el 63% de los pacientes estaban expuestos al menos a una combinación de fármacos con potencial de interaccionar. En el mismo estudio se determinó la frecuencia de interacciones medicamentosas en función de su severidad, obteniendo que el 18,3% eran severas, 56,7% moderadas y 25% menores. Los fármacos

más frecuentemente implicados en las interacciones detectadas fueron: opioides, inhibidores de la recaptación de serotonina, benzodiazepinas, fenotiazinas, dexametasona, imidazolinas, tiroxina, furosemida, anticonvulsivantes, AINES, heparinas de bajo peso molecular y omeprazol. Los autores observan que la mayoría de las combinaciones con potencial de interaccionar incluían opioides con benzodiazepinas, opioides con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), AINES con heparinas de bajo peso molecular, dexametasona con fenitoina y omeprazol con benzodiazepinas.

Unos años más tarde, el mismo autor<sup>15</sup> en un trabajo en 405 pacientes ambulatorios en tratamiento con antineoplásicos intravenosos, observaron que el 27% de los pacientes presentaban al menos una IF (dato similar al obtenido al seleccionar exclusivamente pacientes paliativos en un trabajo posterior: 29%<sup>145</sup>). En el 13% de las IF intervenía algún antineoplásico, siendo el 86% de severidad mayor o moderada y al menos el 50% eran de un nivel de evidencia 1-2 (evidenciadas en ensayos clínicos).

La mayoría de las IF con fármacos antineoplásicos tenían lugar con warfarina, hidroclorotiazida y quinolonas y entre las IF que no incluían antineoplásicos, los fármacos más comúnmente implicados eran: antihipertensivos (IECAS, beta bloqueantes e hidroclorotiazida), ácido acetilsalicílico, warfarina, corticosteroides, fenitoina y proclorperazina. El 55,5% de las IF obtenidas eran de tipo FC, destacando entre ellas las siguientes:

Warfarina-fluorouracilo/capecitabina/etopósido/carboplatino/paclitaxel/gemcitabina<sup>146,147,148,149,150</sup>

(riesgo de sangrado por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas e inhibición del metabolismo de warfarina), quinolonas-ciclofosfamida<sup>151</sup> (la mucositis provocada por la quimioterapia alteraba la absorción de quinolonas), ondansetron-cisplatino<sup>152</sup> (reducción de la concentración plasmática de cisplatino), fenitoina-cisplatino<sup>153</sup> (menor concentración plasmática de fenitoina por aumento del metabolismo), fenitoina-fluorouracilo<sup>154</sup> (elevación de la concentración plasmática de fenitoina por disminución del metabolismo) y cimetidina-fluoruracilo<sup>155</sup> (aumento de la concentración plasmática de fluoruracilo, probable disminución del metabolismo de fluoruracilo).

Las IF farmacodinámicas detectadas fueron: Hidroclorotiazida (HCT)-ciclofosfamida/fluoruracilo<sup>156</sup> (las tiazidas prolongan neutropenia inducida por quimioterapia) y furosemida-cisplatino<sup>157</sup> (ototoxicidad aditiva por mecanismo desconocido).

El estudio establece también que existe mayor riesgo de sufrir IF en pacientes mayores con elevado número de fármacos prescritos y que presenten comorbilidades, entre otros factores. Detectan además los autores que un 8% de los pacientes presentaban alguna duplicidad en sus prescripciones.

Posteriormente, Richelmann et al.<sup>158</sup> continúan su investigación en lo que a IF en pacientes con cáncer se refiere realizando una revisión sobre interacciones en oncología, seleccionando y analizando profundamente 8 artículos, siendo el número medio de pacientes por estudio 216 (98-732). Dos de los



estudios fueron prospectivos y seis retrospectivos. De todos ellos, 5 fueron llevados a cabo en ámbito ambulatorio y 3 en hospitalario.

Clasificaron los artículos seleccionados en función de si se referían a IF potenciales<sup>12,13,15,159,160,161</sup> o reales<sup>162,163</sup>. Los autores observaron que el método para identificar las IF era principalmente electrónico y la frecuencia de IF varió de 12% a 63%, dependiendo del tipo de población. El estudio concluye que, aunque una tercera parte de los pacientes con cáncer presentan riesgo de sufrir IF, la proporción de ellos que realmente las sufren es aún desconocida.

Diversos autores han realizado estudios similares a los llevados a cabo por Riechelmann et al. De especial mención resultan los llevados a cabo por Extermann et al.<sup>161</sup>, Sokol et al.<sup>160</sup> y van Leeuwen et al.<sup>14</sup> El primero de ellos (Extermann et al. 2003) fue realizado en 135 pacientes con cáncer ambulatorios que recibían una media de 6 medicamentos de los cuales una media de 2 eran fármacos metabolizados por el citocromo hepático p-450. En el análisis los autores encontraron que la utilización de inhibidores enzimáticos del citocromo p-450 eran asociados a efectos adversos severos, sin embargo, estos datos no eran estadísticamente significativos. De la misma manera, Sokol et al. observaron en un trabajo realizado en 100 pacientes con cáncer mayores de 70 años en tratamiento activo con terapia antineoplásica, que el 19% de ellos estaban en tratamiento con cimetidina (inhibidor de CYP 3) en combinación con otras drogas como carboplatino y warfarina. Los autores indican que ningún oncólogo cambió la prescripción a pesar de alertar sobre la interacción.

Cabe destacar el elevado porcentaje de pacientes en tratamiento con antineoplásicos intravenosos que presentaron IF en el estudio llevado a cabo por van Leeuwen et al.<sup>14</sup> (58%), observándose que en el 39,7% de las IF estaban implicados los fármacos antineoplásicos. Los autores determinan que el 60,3% de las IF detectadas fueron moderadas y el 33,9% mayores, siendo el nivel de evidencia científica de 2 o 3. Además, el 64,4% de las interacciones detectadas fueron de tipo FD. van Leeuwen et al. establecen también en este estudio que el 20% de todas las IF con antineoplásicos eran debidas a cumarinas, quinolonas y antiepilépticos, e indican también en el estudio que actúan como factores de riesgo el número de fármacos prescritos, la presencia de comorbilidades y la utilización de especialidades de venta libre (OTC).

En relación a los estudios publicados que incluyen exclusivamente pacientes en tratamiento con **antineoplásicos orales** (AO) destacan los realizados por Wong et al.<sup>73</sup>, Chan et al.<sup>70</sup>, Ko et al.<sup>17</sup> y van Leeuwen et al.<sup>18</sup>. Así, Wong et al.<sup>73</sup>, en 2008 estudiaron 32 antineoplásicos orales (AO). Utilizando como bases de datos para la detección de interacciones Micromedex Drugdex y Drug Interactions Facts 2008, se establece que los medicamentos más frecuentemente involucrados en las interacciones medicamentosas con antineoplásicos orales son: anticoagulantes (53,8%), hidantoínas (42,8%),

rifamicinas (35,7%) y antifúngicos (32,1%). Además, determinan que el 18,2% de las IF eran contraindicadas, 53% moderadas y 3% menores.

Un año después (2009) Chan et al.,<sup>70</sup> establecen como interacciones especialmente importantes de los AO y que, por tanto, deben de tenerse en cuenta en la práctica clínica diaria azatioprina-alopurinol, busulfán-itraconazol, capecitabina-warfarina, ciclofosfamida-warfarina, mercaptopurina-alopurinol y Metotrexate-AINES, penicilinas, sulfonamidas.

Son interesantes los estudios sobre la frecuencia de interacciones medicamentosas como el llevado a cabo por Ko et al.<sup>17</sup> en 2012 en el que se observa que un 5% de los pacientes presentaban al menos una IF potencial. Los autores detectaron que 14 pacientes en tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa (gefitinib, erlotinib, imatinib, lapatinib) presentaron IF con los mencionados fármacos, frente a 453 pacientes que no presentaron ninguna IF, destacando la IF imatinib-simvastatina por su frecuencia (145 pacientes en una población de 1000 pacientes en tratamiento con AO). Establecen además, que los fármacos implicados en la mayor parte de las IF son los antiinflamatorios no esteroideos, siendo la principal interacción la detectada con el antineoplásico metotrexato y encuentran como factores de riesgo la edad, sexo (varón) y tipo de AO.

Uno de los estudios más recientes llevado a cabo por van Leeuwen et al.<sup>18</sup> en 2013 destaca el elevado porcentaje de pacientes expuestos al menos a una IF, concretamente el 46% (en el 14% estaba implicado el AO). Además, en el estudio concluyeron que el 16% de los pacientes presentaban al menos una interacción que era de tipo mayor y que podría tener efectos adversos nocivos pudiendo requerir intervención o monitorización, incluyéndose la mayoría (86%) en el nivel 2 o 3 de evidencia científica (IF con datos disponibles, pero que requieren más estudios). En la mayoría de las IF estaba implicado un fármaco de soporte, participando frecuentemente cumarinas (alterando el efecto anticoagulante y aumentando el riesgo de hemorragias debido a un aumento del efecto hipoprotrombinémico de las cumarinas), fentanilo y fármacos del sistema nervioso central (SNC). Especialmente frecuentes fueron las IF con fármacos inhibidores e inductores del CYP3A4 así como las combinaciones que aumentaban el intervalo QT y la toxicidad gastrointestinal. De todas las IF detectadas, el 15% fueron mayores y 83% moderadas. Además, el 86% fueron de tipo FD. Los autores observaron IF relevantes en pacientes en tratamiento con tamoxifeno, capecitabina, metotrexate, dasatinib y nilotinib, sin embargo no encontraron ninguna IF con consecuencias mayores en pacientes en tratamiento con temozolamida, imatinib, sunitinib, erlotinib, sorafenib y topotecan. Establecen además, que existe asociación estadísticamente significativa entre la presencia de IF y factores como el tipo de cáncer y número de fármacos prescritos concomitantemente junto con el AO. Sin embargo, los autores concluyen que no existe relación estadísticamente significativa con factores como la edad, tumor hematológico/oncológico y anormalidades de laboratorio.

Entre las revisiones sistemáticas más actuales de IF entre **AO** y medicación concomitante destaca la llevada a cabo por Carcelero et.al.<sup>164</sup> en 2013, los cuales realizaron a partir de estudios publicados en Pubmed y mediante la utilización de la base de datos Micromedex, una revisión de las IF de AO y fármacos antibacterianos, antifúngicos, antimicóticos, antivirales, factores de la hematopoyesis, coagulación y trombosis, agentes antiarrítmicos, hipolipemiantes, antihipertensivos, analgésicos y antipiréticos, anticonvulsivantes, psicotropos, fármacos del tracto gastrointestinal, antigotosos, e inmunosupresores. Consecuencia de la importante revisión realizada elaboraron una selección de las IF que afectan a AO, observándose que en la mayor parte de ellas intervenía el citocromo P450 mediante procesos de inducción/inhibición enzimática.

Además de los artículos sobre IF potenciales descritos anteriormente, destacan dos estudios referidos a IF **reales** realizados por Buajordet et al.<sup>165</sup> y Del Glio et al.<sup>163</sup> El primero de ellos analiza las muertes ocurridas en un hospital de Noruega durante 2 años, observando que el 18% de las muertes estaban directa o indirectamente asociadas a efectos adversos relacionados con medicamentos (incluidas las IF) y el 4% de las muertes eran debidas a eventos serios relacionados con medicamentos.

En 2009, Del Giglio et al. realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de determinar el motivo de hospitalización de pacientes oncológicos, obteniendo que el 11% de los pacientes ingresaron como consecuencia de una reacción adversa relacionada con medicamentos y el 2% relacionadas con una IF, que incluía warfarina, captoprilo y fármacos antiinflamatorios. El efecto adverso más común causante de hospitalización fue la fiebre neutropénica después de un tratamiento quimioterápico.

A continuación se detallan las principales interacciones farmacológicas en las cuales intervienen los fármacos antineoplásicos, por grupo farmacológico.

### **-Fármacos alquilantes**

Son importantes las reacciones catalizadas por distintas enzimas del CYP en la activación de los profármacos **ciclofosfamida e ifosfamida** a metabolitos citotóxicos activos (derivados 4-hidroxi). Las isoformas CYP2B6 catalizan la transformación de ciclofosfamida en su metabolito activo y CYP3A4 actúa de la misma manera en relación a ifosfamida. La ciclofosfamida, además de la forma activa 4-hidroxi, se metaboliza a aldofosfamida quién, a su vez, se transforma en mostaza nitrogenada de potente actividad citotóxica. De manera similar el metabolito 4-hidroxi de la ifosfamida genera una mostaza alcalina con actividad antitumoral. La N-dicloroetilación inactiva estos compuestos y conduce a la formación de los metabolitos tóxicos cloroacetilados, reacción catalizada por CYP3A4 para ciclofosfamida y por CYP2B6 y CYP3A4 para ifosfamida.<sup>166</sup>

Se ha visto que la inducción de la isoforma CYP2B6 por el fenobarbital conduce a un aumento del metabolito biotransformado 4-hidroxi de la ciclofosfamida. Del mismo modo, se ha observado que la administración concomitante de ifosfamida y rifampicina (inductor del CYP3A4 responsable de la activación e inactivación del citostático y CYP2B6, implicado en su inactivación, entre otros citocromos P450) aumenta el metabolismo de ifosfamida mientras que la administración de ketoconazol (inhibidor del CYP3A4) reduce la activación de este fármaco a la forma 4-hidroxi. Otros ejemplos lo constituyen la asociación de taxol y mostazas nitrogenadas debido a la capacidad inductora del paclitaxel sobre el CYP3A4 y las IF entre ondansetrón y ciclofosfamida que disminuye la concentración plasmática (Cp) del antineoplásico.

### **-Derivados de platino**

Las IF que ocurren entre **complejos de platino** y taxanos son de especial relevancia, entre ellas, la mielotoxicidad que ocurre al combinar taxanos y cisplatino. En un estudio publicado en 2001 se observó una reducción del 33% en el aclaramiento de paclitaxel y mayor neutropenia cuando el cisplatino se administró antes que paclitaxel.<sup>167</sup>

Sin embargo, en esta asociación debe tenerse en cuenta cierto efecto protector del cremophor EL sobre la mielotoxicidad. Respecto a la neuropatía periférica, se ha comprobado que su severidad es mayor cuando se emplea docetaxel junto a **cisplatino** que cuando ambos agentes se utilizan por separado.<sup>168</sup>

Asimismo, se ha descrito la interacción farmacodinámica entre compuestos de platino (cisplatino o carboplatino) y taxanos (paclitaxel o docetaxel).

La administración de paclitaxel seguida de **carboplatino** conduce a una menor formación de aductos de platino en el DNA de los paciente y además éstos muestran menor toxicidad hematológica que la secuencia inversa; efecto que no se explica por alteración en la farmacocinética de alguno de los fármacos. Este mismo efecto se ha observado en la combinación entre docetaxel y cisplatino.

Wang et al. publicaron en 2004 un trabajo sobre el efecto de la dexametasona en la farmacocinética y distribución tisular de carboplatino y gemcitabina.<sup>169</sup> Observaron que la premedicación con dexametasona ejercía un efecto hematoprotector frente a la reducción en el recuento de granulocitos producida por el tratamiento con ambos fármacos. Al analizar las posibles modificaciones en la farmacocinética de ambos citostáticos producidas por la acción del corticoide no encontraron variaciones significativas en la disposición a nivel plasmático, pero sí a nivel tisular. De hecho observaron una reducción significativa en la captación en bazo y médula ósea de ambos agentes con una disminución significativa en el ABC,  $T_{1/2}$  y Cmax en estos órganos así como un aumento en el aclaramiento, lo que se traduce en una reducción de la toxicidad hematológica.

**-Antimetabolitos**

Las principales IF con **metotrexato** (MTX) son las que ocurren a nivel de su eliminación, especialmente a nivel de la secreción tubular renal. Ésta vía puede bloquearse por la acción, entre otros, de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Estos fármacos además pueden causar reducción en el flujo renal mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.<sup>170, 171</sup> La interacción entre metotrexato y AINES es más significativa cuando el citostático se emplea en altas dosis. Además los pacientes con daño renal pre-existente presentan un mayor riesgo. Otra interacción demostrada que afecta a la eliminación de MTX es la descrita con el empleo combinado con inhibidores de la bomba de protones.<sup>172</sup>

Algunas de las interacciones, además de las citadas anteriormente, que aumentan la toxicidad de MTX son las observadas con el empleo de cisplatino, ciclosporina, azatioprina, penicilinas, probenecid, procarbacina, sulfonamidas, tetraciclinas, teofilina y diuréticos tiazídicos

La asociación de MTX con teofilina conduce a un aumento en las concentraciones de la xantina pero se desconoce el mecanismo exacto de la interacción. Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar la toxicidad medular por inhibición en el aclaramiento renal del citostático.

En relación al **5-fluorouracilo** (5-FU) cabe destacar la IF que se produce como consecuencia de su administración con warfarina, potenciando la acción de este último y resultando en una interacción clínicamente significativa.<sup>173</sup>

También es relevante la IF entre 5-FU y fenitoína, asociación utilizada ya que las convulsiones son un problema frecuente en pacientes con cáncer. La incidencia de epilepsia en pacientes con gliomas de alto grado supera el 40% y en los de bajo grado alcanza el 70%. El 5-FU puede ocasionar elevadas concentraciones de fenitoína, probablemente por inhibición del CYP2C9. Esta interacción también se ha observado con Tegafur.<sup>174</sup>

Se ha comprobado que un pequeño porcentaje de individuos (1-3%) muestran una baja actividad de la dehidropirimidindeshidrogenasa por lo que presentan un elevado riesgo de sufrir toxicidad grave tras la administración del 5-FU.

En relación a la **capecitabina**, los antiácidos que contienen magnesio y aluminio pueden aumentar la biodisponibilidad oral del antineoplásico con un ligero aumento de las concentraciones plasmáticas del mismo y uno de sus metabolitos (5'-DFCR), aunque no se han apreciado cambios con respecto a sus tres metabolitos principales (5'-DFUR, 5-FU y FBAL)<sup>175</sup>. Se recomienda separar 2 horas la administración del antiácido.

**-Fármacos que interaccionan con topoisomerasas**

Cabe destacar la IF que ocurre entre **doxorubicina** y paclitaxel. Este último aumenta la Cp de la antraciclina como consecuencia de una reducción de su aclaramiento y del de su metabolito activo (doxorubicinol); consecuencia de ello, aumenta la cardiotoxicidad. Además, el paclitaxel compite con las antraciclinas en la excreción mediada por gp-P y potencia la conversión de doxorubicina a su metabolito activo.

Una característica de la doxorubicina es la capacidad de inhibir algunas de las isoformas del CYP y de inducir la actividad glucuronil-transferasa que conlleva la producción de radicales libres y la peroxidación de lípidos.

Es frecuente también la IF que tiene lugar entre doxorubicina y ciclofosfamida (utilizada en el tratamiento de cáncer de mama). Ciclofosfamida no sólo es sustrato de distintas enzimas del citocromo P450 (especialmente del CYP3A4) sino que a su vez también puede inducir o inhibir algunas de estas isoformas así como sufrir fenómenos de autoinducción cuando se emplea a altas dosis. Elkiran et al. (2007) han analizado el efecto sobre distintas enzimas del CYP del tratamiento combinado durante 3 semanas de ciclofosfamida y doxorubicina, concluyendo que se la combinación de ambos agentes produce una inducción significativa en la actividad del CYP1A2 e inhibición del CYP2C9.<sup>176</sup> Ambas isoformas son responsables del metabolismo de distintos fármacos de estrecho índice terapéutico como clozapina, teofilina, fenitoína, warfarina e hipoglucemiantes, todos ellos utilizados con bastante frecuencia en pacientes con cáncer, por lo que debería prestarse especial atención a estas asociaciones.

Al administrar conjuntamente **epirubicina** y paclitaxel, éste último aumenta la concentración plasmática de la antraciclina, sin embargo ésta presenta un metabolismo diferente a la doxorubicina a la vez que es menos cardiotóxica a dosis clínicamente equivalentes. Sin embargo, cuando la antraciclina se administra después del paclitaxel el aclaramiento de ésta última es menor.<sup>177</sup> En un ensayo de Fase III se objetivó que la interacción podría reducirse e incluso limitarse si las infusiones de ambos fármacos se distancian al menos 4 h.<sup>178</sup>

Las epipodofilotoxinas **etopósido** y **tenipósido** se metabolizan mayoritariamente por la isoforma CYP3A4 mediante la transformación a la forma catecol por O-demetilación. Varios sustratos de esta isoforma (mizadolam, eritromicina, ciclosporina, etc.) inhiben de forma potente la formación del catecol. En un estudio realizado en niños con leucemia linfocítica en tratamiento concomitante con fenitoína o fenobarbital (inductores enzimáticos) junto a tenipósido se observó un aumento de 2 a 3 veces en el aclaramiento del citostático, asociándose con una reducción en la eficacia de la quimioterapia.<sup>179</sup>

**Irinotecan** se metaboliza principalmente por la acción de la enzima carboxilesterasa, lo cual genera la formación de su metabolito activo SN-38. Sin embargo, existe otra vía de metabolización en la que interviene la isoforma CYP3A4, por ello, inductores de esta isoforma (fenobarbital, fenitoína, dexametasona, hiperforina etc) pueden reducir la cantidad de irinotecan disponible para su conversión en SN-38. Por el contrario, los inhibidores del CYP3A4, como macrólidos o antifúngicos azólicos pueden incrementar la toxicidad del irinotecan. El metabolito activo SN-38 presenta una actividad unas 100 veces superior a la del fármaco padre y es responsable de gran parte de la toxicidad asociada al empleo de irinotecan. La vía de eliminación de este metabolito es a través de su glucuronización mediante la enzima UGT1A1. El empleo conjunto con ácido valproico, conocido inhibidor de esta enzima, puede reducir la detoxificación del SN-38 conduciendo a un importante aumento en la toxicidad del ciclo.<sup>179,180</sup>

La administración combinada de irinotecan y paclitaxel conduce a un aumento en las concentraciones plasmáticas del primero y de su metabolito debido, en parte, al excipiente de paclitaxel, el cremophor-EL.

**Antiepilépticos.** Cada vez hay más estudios farmacocinéticos que demuestran una importante influencia de los antiepilépticos inductores sobre la eficacia de antineoplásicos que hace recomendable evitarlos y sustituirlos por antiepilépticos no inductores, como gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, pregabalina, topiramato o zonisamida.<sup>181</sup>

Inhibidores de la gp-P (ciclosporina, verapamilo, etc) pueden afectar a la eliminación renal y/o biliar tanto de irinotecan como de SN-38 empeorando el perfil de toxicidad. De hecho la interacción entre ciclosporina e irinotecan presenta un nivel 2 de significación clínica.<sup>13</sup>

Cabe destacar el estudio realizado por Jansman et al.<sup>13</sup> en 2005 en el que los autores evaluaron mediante un estudio prospectivo las IF potenciales en pacientes ambulatorios con cáncer colorectal metastático en tratamiento con irinotecán y/o oxaliplatino (fármacos utilizados en el tratamiento de la neoplasia mencionada vía intravenosa), observando que un 72% de los pacientes estaban expuestos al menos a una IF. En ese estudio concluyen además, que los fármacos más frecuentemente implicados en las IF son fármacos antiepilépticos (fenitoína), corticosteroides (dexametasona) y antipropulsivos (loperamida). No encontraron ninguna IF en pacientes tratados con oxaliplatino.

### **-Fármacos que interaccionan con microtúbulos**

Un aspecto a tener en cuenta en el tratamiento con **taxanos** es el de los excipientes incluidos en sus preparaciones, que pueden ser farmacológicamente activos, cremophor-EL (paclitaxel) y tween 80 (docetaxel). En concreto cremophor-EL inhibe la gp-P a nivel biliar y forma micelas que pueden servir para el transporte de fármacos en la circulación, pudiendo afectar a fármacos altamente hidrofóbicos que podrían quedar incorporados en estas micelas y por tanto ver alterada su distribución, a la vez que limitado su acceso a los lugares de metabolismo y excreción.<sup>182</sup>

Sin embargo, cremophor-EL es también responsable de las ventajas de la administración intraperitoneal de paclitaxel ya que prolonga la semivida de eliminación del citostático administrado por esta vía favoreciendo su retención en la cavidad abdominal.

Tween 80 (polisorbato 80) también posee capacidad de formar micelas y modular la gp-P, pero su efecto sobre la farmacocinética de otras moléculas no es tan importante como la del cremophor-EL, probablemente debido a que su semivida de eliminación es mucho más rápida como consecuencia de la acción de las carboxilesterasas plasmáticas. En relación con **paclitaxel**, en su metabolismo intervienen las enzimas CYP2C8 y CYP3A4, por lo tanto, inhibidores o inductores de las mismas podrán ocasionar IF. En cuanto a **docetaxel** las interacciones farmacocinéticas se centran exclusivamente en la isoforma CYP3A4, ya que es la única que interviene en su metabolismo.<sup>183</sup> Así por ejemplo, se han descrito casos de toxicidad severa en pacientes con paclitaxel que recibían tratamiento con antiretrovirales por la inhibición que éstos ejercen sobre el CYP3A.<sup>184</sup>

La administración conjunta de docetaxel y ketoconazol (inhibidor del CYP3A4) reduce el aclaramiento del citostático en un 49%, potenciándose de forma importante la toxicidad sanguínea del mismo.

Ambos taxanos son sustratos de la glicoproteína-P por lo que inhibidores de la misma como ciclosporina o verapamilo aumentarán las concentraciones de estos fármacos.<sup>185</sup>

### **-Fármacos hormonales**

**Tamoxifeno** se metaboliza mediante los citocromos CYP3A4 y CYP2D6, generando por N-demetilación y 4-hidroxilación metabolitos activos (4-hidroxitamoxifeno y endoxifeno) con una afinidad por los receptores estrogénicos muy superior a la del propio tamoxifeno. Así, el 4-hidroxitamoxifeno es entre 30 y 100 veces más potente que el tamoxifeno en inhibir la proliferación celular mediada por estrógenos. La isoforma CYP2D6 presenta polimorfismos y se ha comprobado que los metabolizadores lentos pueden responder peor al tratamiento con tamoxifeno al estar limitada la obtención de los metabolitos activos.<sup>166</sup> A su vez, tanto el tamoxifeno como sus metabolitos N-demetilamoxifeno y 4-hidroxitamoxifeno, poseen capacidad inhibitoria del CYP3A4, pudiendo provocar interacciones a ese



nivel<sup>166</sup>, por lo tanto, los fármacos inductores o inhibidores de las enzimas mencionadas pueden alterar el resultado de este tratamiento.<sup>186,187,188</sup>

### **-Tratamientos biológicos**

Son frecuentes las IF que ocurren entre los inhibidores de proteína quinasa y los fármacos que se metabolizan vía CYP.

**Erlotinib** (inhibidor de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 o EGFR o HER1) es metabolizado predominantemente por el CYP3A4, detectándose al administrarse junto con ketoconazol (inhibidor del CYP3A4 y de la gp-P), un incremento de su área bajo la curva (AUC) del 66%, lo que podría resultar en un aumento de su toxicidad, principalmente rash cutáneo o diarrea. Por el contrario, el tratamiento previo o simultáneo de erlotinib con rifampicina puede producir un aumento del aclaramiento de erlotinib de hasta 3 veces, con una reducción del AUC del 66%, lo que puede conducir a una pérdida de su actividad clínica.<sup>175</sup>

**Imatinib** (inhibidor de la proteína quinasa Bcr-Abl que se encuentra de forma anómala en la leucemia mielógena crónica, aunque posee capacidad de inhibir también a otras proteínas quinasas como Abl, c-KIT y PDGF-R), se metaboliza principalmente mediante la acción del CYP3A4 y 3A5, aunque existen también otras isoformas involucradas como CYP1A2, 2D6 y 2C9. Se ha observado que en pacientes resistentes al tratamiento, la isoforma CYP4F3 se encuentra sobreexpresada hasta el doble del valor normal<sup>189</sup>. Imatinib a su vez es un potente inhibidor del CYP3A, CYP2D6 y CYP2C9.

Son frecuentes por tanto las IF entre imatinib e inductores e inhibidores del CYP.<sup>190</sup>

Otro sustrato del CYP3A4 es **gefitinib** (inhibidor de la tirosina quinasa del EGFR), habiéndose observado una reducción del AUC de gefitinib cuando se administra rifampicina concomitantemente y un incremento del AUC cuando se administra combinado con itraconazol. Sin embargo, en éste último caso el incremento en la exposición a gefitinib es bien tolerado.<sup>191</sup>

### **III.3.4.3. Medicación de soporte**

Como hemos descrito anteriormente, los pacientes con cáncer son pacientes frecuentemente polimedicados, pues además de la terapia antineoplásica reciben otros tratamientos para tratar las complicaciones derivadas de la misma, de la propia patología o de otras condiciones de co-morbilidad que presenten. Estos fármacos pueden interactuar entre ellos, o bien con los citostáticos, de modo que pueden verse aumentados o reducidos los efectos terapéuticos o tóxicos de los fármacos de soporte, de los citostáticos y en ocasiones afectar a ambos.

Los fármacos más frecuentemente involucrados en estas interacciones son antieméticos, corticoides, antagonistas NK-1, analgésicos, factores de desarrollo hematopoyético, antibióticos, antifúngicos y antivirales.

### **-Antieméticos**

En los pacientes con cáncer es frecuente la utilización como antieméticos de fármacos **antagonistas anti 5-HT3** (ondansetron, granisetron, dolasetron, tropisetron, palonosetron, azasetron y ramosetron), los cuales (excepto el granisetron) son metabolizados por la isoforma CYP2D6 la cuál está sujeta a polimorfismos genéticos. Los sujetos que manifiesten los alelos asociados con gran nivel de metabolización (sobre todo con tropisetron) pueden clasificarse como refractarios a la terapia antiemética, cuando realmente lo que requerirían es un ajuste posológico.

Ondansetron es el fármaco que presenta mayor número de IF por poseer mayor capacidad de interacción con el citocromo, además de por ser de los más utilizados. Así, reduce la exposición sistémica al cisplatino y a la ciclofosfamida, aunque se desconoce la repercusión clínica ya que hasta el momento el fracaso de la quimioterapia se correlaciona habitualmente a causas relacionadas con la enfermedad (resistencia, estadios avanzados, etc) y no a posibles fracasos del régimen de tratamiento.<sup>192</sup>

La fluoxetina reduce la eficacia del ondansetron y con la administración conjunta del antiemético y tramadol se reduce la eficacia de ambos fármacos.

Especial precaución hay que tener con los fármacos **corticoides**, frecuentemente utilizados por sus propiedades antieméticas. Estos fármacos son metabolizados por la isoforma CYP3A4 y algunos de ellos, como la dexametasona, son a su vez inductores de dicha enzima, así como de CYP2D6.

La prednisolona y metilprednisolona no interaccionan con las distintas isoformas del CYP y en cuanto a la prednisona su potencial inducción sobre CYP3A y CYP2C19 observada en estudios “in vitro” puede no producirse “in vivo” al sufrir transformación a prednisolona.

En los últimos años se ha incorporado un nuevo tipo de fármacos antieméticos, los **antagonistas del receptor NK-1** (neurokinina-1), como aprepitant. Éste se metaboliza principalmente por el CYP3A4 aunque también están implicadas, en menor proporción, las isoformas CYP1A2 y CYP2C19. A su vez es inhibidor débil de CYP1A2, 2C9, 2C19 y 2E1 e inductor débil de CYP2C. Se ha descrito la interacción de aprepitant con ciclofosfamida. La inhibición de CYP3A4 que tiene lugar cuando se administra aprepitant disminuye la bioactivación de la ciclofosfamida, lo cual conlleva una disminución de la frecuencia de la emesis pero también una pérdida inesperada de la respuesta tumoral a ciclofosfamida. Se debe, por tanto, monitorizar más estrechamente la respuesta antitumoral, modificar

el régimen de quimioterapia si es necesario y tener especial precaución con otros inhibidores de CYP3A4 y CYP2B6 que se administren concomitantemente con ciclofosfamida<sup>193</sup>.

Se han descrito interacciones importantes entre aprepitant y corticoides, midazolam, antifúngicos imidazólicos, rifampicina y paroxetina, aunque deben valorarse todas las potenciales interacciones de acuerdo a las isoformas enzimáticas involucradas.

### **-Anticoagulantes**

Aunque el mecanismo de las IF entre la quimioterapia y anticoagulantes no es del todo conocido, se han descrito alteraciones en la coagulación con elevación del INR y hemorragias. Esto es especialmente relevante si tenemos en cuenta el amplio uso de anticoagulantes en esta población de pacientes, debido a que el cáncer y el tratamiento con quimioterapia son importantes factores de riesgo de aparición de tromboembolismo venoso. Así, las guías de práctica clínica recomiendan el uso de heparinas de bajo peso molecular durante los primeros 3-6 meses y posteriormente warfarina o heparina de bajo peso molecular indefinidamente o hasta la curación del cáncer.<sup>175</sup>

### **-Analgésicos**

Los pacientes oncológicos reciben frecuentemente analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y/o opiáceos. Es importante tener en cuenta la acción a nivel intestinal de los opiáceos, lo cual puede alterar la biodisponibilidad de otros fármacos y la inhibición del metabolismo mediante el CYP2D6. En cuanto los AINES, debe tenerse en cuenta su capacidad ulcerogénica así como sus efectos sobre la coagulación.

### **-Hipolipemiantes**

Las **estatinas**, sustratos del CYP 3A4, son un grupo de fármacos administrados frecuentemente en pacientes con cáncer e indicados en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria, dislipemia mixta y en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular. Los inhibidores potentes del CYP3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumentando la concentración de la actividad inhibidora de la Hidroxi Metil Glutaril-CoA reductasa en plasma durante el tratamiento con este grupo de fármacos.

### **-Factores de desarrollo hematopoyético**

La administración conjunta de factores estimulantes de colonias como filgrastim y pegfilgrastim de forma muy próxima a la quimioterapia, puede aumentar la mielotoxicidad de la misma por lo que se recomienda distanciar al menos 24 h la administración entre el tratamiento quimioterápico y esos factores. Estos datos han sido confirmados por Wit et al. en un estudio realizado en pacientes con cáncer de mama avanzado en tratamiento con doxorubicina y ciclofosfamida, concluyendo que es aconsejable distanciar la administración de filgrastim al menos 48 horas.<sup>194</sup>

P. Blower et al. en 2005<sup>137</sup> establecieron importantes interacciones farmacológicas entre antineoplásicos y antieméticos, observando diferencias entre los distintos antieméticos antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, siendo el granisetron el que presenta menor número de IF, por no depender de CYP2D6 y por no inhibir ninguna de las enzimas del CYP frecuentemente implicadas en los procesos de metabolización.<sup>195,196</sup> También indican los autores la necesidad de precaución al utilizar aprepitant por el elevado perfil de IF que presenta, lo cual es debido a su metabolización por el CYP3A4, CYP1A2 Y CYP2C19 y otros CYP.<sup>197</sup>

### **-Antibióticos, antifúngicos y antivirales**

Estos fármacos son frecuentemente utilizados en los pacientes con cáncer debido al elevado riesgo de infecciones por patógenos oportunistas (consecuencia de la inmunosupresión provocada por la quimioterapia).

En relación con los **aminoglucósidos**, será importante tener en cuenta su nefrotoxicidad requiriendo ajustes en fármacos cuya principal vía de eliminación sea la renal, como por ejemplo el metotrexato, o tener especial precaución con fármacos con el mismo perfil de efectos tóxicos como los derivados de platino. Por otro lado, las **penicilinas** pueden bloquear la excreción de metotrexato.

**Macrólidos** como eritromicina, claritromicina, metronidazol, sulfonamidas y fluoroquinolonas pueden interaccionar con el CYP1A2, CYP2C9 (metronidazol y sulfonamidas) y con el CYP1A2. Además, todos ellos pueden inhibir al CYP3A y la gp-P.

Los **antifúngicos imidazólicos** se metabolizan vía hepática, siendo inhibidores de las isoformas CYP3A y 2C9 (excepto ketoconazol, que no inhibe a esta última). Además, la mayoría de ellos inhiben la gp-P.

Cabe destacar las interacciones entre citostáticos y fármacos **antirretrovirales** como los inhibidores de la proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, por ser sustratos de diversas isoformas del citocromo P450 y de gp-P.

#### III.3.4.4. Plantas medicinales

Los pacientes oncológicos recurren con frecuencia y especialmente en estadíos avanzados de su enfermedad, al empleo de plantas medicinales. Se sabe que en Estados Unidos, entre el 54% y el 77% de los pacientes con cáncer utilizan plantas medicinales junto a la terapia convencional y que al menos un 72% no informan a su oncólogo de ello.<sup>198</sup>

Los pacientes oncológicos acuden a esta terapia no solo para complementar el tratamiento convencional, sino también para paliar los efectos adversos de la terapia antineoplásica, aliviar los síntomas del cáncer, estimular el sistema inmunitario o para tratar otra patología concomitante.

El empleo de plantas medicinales es menor antes del diagnóstico del cáncer (5,3%), se incrementa hasta un 30% después del diagnóstico y posteriormente se estabiliza en un 13,9%.<sup>199</sup>

Un importante aspecto que deriva de todo ello, son las interacciones que pueden darse como consecuencia de la utilización de las plantas medicinales en estos pacientes. Aunque los estudios de interacción entre las plantas medicinales y los fármacos convencionales no son muy abundantes, sí que se dispone de datos que indican que en algunos casos la variabilidad en la farmacocinética de ciertos fármacos puede explicarse por este tipo de interacciones, así como algunas situaciones de toxicidad inesperada o de fracaso terapéutico.<sup>198,200</sup> También debe tenerse en cuenta que en ocasiones los efectos producidos por los constituyentes de una planta pueden cambiar según el uso sea esporádico o continuo o bien si se utiliza a dosis bajas o elevadas. Así, se ha observado que el ajo presenta actividad inhibitoria sobre la isoforma CYP3A4 pero utilizado a altas dosis puede inducir la actividad de esta enzima así como la de la enzima glutathione-S-transferasa.<sup>201</sup>

Las plantas más utilizadas habitualmente por pacientes con neoplasias malignas son las descritas a continuación en las Tablas 8 y 9.

Planta medicinal	Indicación terapéutica	Droga	Composición química
<i>Allium Sativum</i> L.	Hipertensión Hiperlipidemia y prevención de arteriosclerosis dependiente de la edad	Bulbos secos o frescos	<u>Sulfóxidos</u> : derivados de la alquilocisteína como alliínas, que se convierten en alicina al triturar el bulbo. <u>Aceite esencial</u> : formado por terpenos. Glúcidos. Saponinas triterpénicas. Sales minerales. Prostaglandinas
<i>Echinacea angustifolia</i> L. Moench	Estimulador del sistema inmunitario (infecciones respiratorias y urinarias)	Raíces frescas o secas	<u>Glúcidos</u> : polisacáridos heterogéneos como mucílagos con estructura de arabinorramnogalactosanos <u>Aceite esencial</u> : formado por sesquiterpenos y lactonas sesquiterpénicas <u>Ácidos fenólicos</u> derivados del ácido cinámico. <u>Proteínas</u> .
<i>Ginkgo Biloba</i> L. Mant	Insuficiencia cerebrovascular leve o moderada, demencia. Paliativo en enfermedad arteriooclusiva periférica, claudicación intermitente, enfermedad de Raynaud y otras.	Hojas secas	<u>Flavonoides</u> : heterósidos de kenferol, quercetol <u>Diterpenos</u> : Ginkgólidos <u>Lactonas sesquiterpénicas</u> <u>Ácidos fenólicos</u> derivados del ácido cinámico <u>Taninos</u>
<i>Hypericum perforatum</i> L.	Depresión leve o moderada.	Sumidad florida	<u>Aceite esencial</u> rico en pineno e hidrocarburos sesquiterpénicos. <u>Diantronas</u> : hipericina. <u>Flavonoides</u> : quercitósido, rutósido, hiperósido. <u>Floroglucinoles</u> : hiperforina.
<i>Panax Ginseng</i> C. Meyer	Mejora de la capacidad física y mental en casos de debilidad, pérdida de concentración, convalecencia, cansancio etc.	Raíces	<u>Saponinas</u> (ginsenósidos) <u>Polisacáridos</u> (panaxanos) <u>Vitaminas</u> del grupo B y vitamina A <u>Alcoholes</u> poliacetilénicos
<i>Valeriana officinalis</i> L.	Tratamiento de la ansiedad y excitación. Sedante suave.	Rizomas y raíces	<u>Iridoides</u> : valepotriatos (valtrato e isovaltrato) <u>Aceite esencial</u> (acetato de bornilo, isovaltrato de bornilo) <u>Sesquiterpenos</u> : ácido valerénico, ácido hidroxivalerénico, etc.) <u>GABA</u> <u>Flavonoides</u> , etc.

Tabla 8. Plantas frecuentemente empleadas por los pacientes oncológicos<sup>202,203</sup>

Otras plantas frecuentemente utilizadas son:

PLANTA	NOMBRE	USO PRINCIPAL	COMPONENTE ACTIVO
Kava	<i>Piper methysticum</i> G. Forst	Ansiedad	Kavalactonas
Cardo mariano	<i>Silybum marianum</i> L.	Alteración hepática	Silimarina
Aceite de Onagra	<i>Oenothera biennis</i> L.	Síndrome premenstrual	Acido cis-linoléico
Cúrcuma	<i>Curcuma longa</i> L.	Gastrointestinal	Curcumina
Té verde	<i>Camellia sinensis</i> L.	Antioxidante	Quercetina y catequinas, bases xánticas
Pimienta	<i>Piper nigrum</i> L.	Carminativo	Piperina
Sabal	<i>Serenoa repens</i> W. Bartram	Hiperplasia próstata	Extracto lipido-estanolico
Semilla de vid roja	<i>Vitis vinifera</i> L.	Rinitis alérgica	Quercetina y catequinas
Soja	<i>Glycine max</i> L.	Síndrome premenstrual	Isoflavonas

Tabla 9. Otras plantas empleadas por los pacientes oncológicos.<sup>204</sup>

De todas las plantas descritas, las de mayor consumo por parte de los pacientes oncológicos son *Ginkgo biloba* L. Mant, *Valeriana officinalis* L. e *Hypericum perforatum* L.<sup>205</sup>

Además de las especies anteriormente descritas se emplean otras especies vegetales por los pacientes oncológicos, para prevenir/paliar diversos procesos asociados a la enfermedad oncológica:

#### 1. Para prevenir la toxicidad de la quimioterapia:

Astrágalo (*Astragalus membranaceus* B.Schischkin), *Ginkgo biloba* L. Mant, *Panax ginseng* C. Meyer. Son opciones usadas, pero no probadas.

#### 2. Caquexia:

El efecto del *Cannabis sativa* L. sobre la caquexia ha sido evaluado en un estudio publicado por Strasser et al., encontrándose que era bien tolerado por pacientes con caquexia. Sin embargo, no se encontraron diferencias en relación al apetito y la calidad de vida entre pacientes en tratamiento con *Cannabis* y aquellos a los que se les administraba placebo.<sup>206</sup>

#### 3. Náuseas y vómitos:

Ernst et al. evaluaron el efecto del jengibre (*Zingiber officinale* W. Roscoe)<sup>207</sup> en náuseas y vómitos, encontrando eficacia, si bien, no han sido comparados con los antieméticos tradicionalmente prescritos en pacientes oncológicos. Otras plantas medicinales usadas pero de eficacia no probadas serían té negro (*Camellia sinensis* L.), caléndula (*Calendula officinalis* L.), sauco (*Sambucus nigra* L.), lavanda (*Lavandula angustifolia* P. Miller), malvavisco (*Althaea officinalis* L.), adelfa (*Nerium oleander* L.), menta (*Mentha piperita* L.) y valeriana (*Valeriana officinalis* L.).

#### 4. Estreñimiento:

Numerosas drogas vegetales se usan para el estreñimiento y son frecuentemente recomendadas por el médico. Hay sólidas evidencias sobre el efecto laxante de, entre otros, *Aloe* spp. y *Plantago ovata* P. Forsskal. Ambos, frecuentemente utilizados en pacientes oncológicos.

La mayor parte de las interacciones entre los citostáticos y plantas medicinales de mayor uso por los pacientes oncológicos son producidas como consecuencia de la inducción o inhibición de enzimas hepáticas o por modificación de la actividad de la glicoproteína P.

A continuación se describen algunas de las interacciones más relevantes: (Tabla 10)

PLANTA	INTERACCIÓN
Ajo ( <i>Allium sativum</i> )	Inhibitorio: 2E1
Gingko ( <i>Ginkgo biloba</i> )	Inhibitorio: 2C9/3A4
Kava ( <i>Piper methysticum</i> )	Inhibitorio: 3A4
Ginseng ( <i>Panax ginseng</i> )	Inhibitorio: 3A4/gp-P
Equinacea ( <i>Echinacea purpurea</i> )	Variable: 3A4/2C9
Cardo mariano ( <i>Silybum marianum</i> )	Inhibe gp-P
Aceite de onagra ( <i>Oenothera biennis</i> )	Inhibitorio: 3A4/2C9/1A2/2D6/2C19
Cúrcuma ( <i>Curcuma longa</i> )	Inhibe gp-P
Te verde ( <i>Camellia sinensis</i> )	Inhibe gp-P
Pimienta ( <i>Piper nigrum</i> )	Inhibe gp-P
Sabal ( <i>Serenoa repens</i> )	Desconocido
Semilla de vid ( <i>Vitis vinifera</i> )	Inhibe gp-P
Soja ( <i>Glycine max</i> )	Inhibitorio: 3A4/2C9/1A2/2D6/2C19/gp-P
Hipérico ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Inductor: 3A4/2C9/2C19/2B6/2E1/gp-P
Valeriana ( <i>Valeriana officinalis</i> )	Inhibidor: 2C9/2C19

Tabla 10. Interacciones de plantas medicinales<sup>208</sup>

*Hypericum perforatum* L. activa el funcionamiento de la enzima hepática citocromo P-4503A4. Se ha demostrado que su consumo concomitante con el tratamiento con un fármaco anticanceroso como irinotecan (utilizado para el tratamiento del cáncer de colon o pulmón, entre otros) reduce los niveles plasmáticos del fármaco y, por tanto, su eficacia<sup>9</sup>. La hierba de San Juan puede aumentar el efecto de los medicamentos indicados para la depresión. Puede también interferir con los medicamentos utilizados para tratar la infección por VIH.

Otras especies vegetales que han demostrado que pueden inhibir el citocromo P-4503A4 son *Hydrastis canadensis* L., uña de gato (*Uncaria tomentosa*, *Uncaria guianensis* C. Willdenow), *Echinacea angustifolia* L. y manzanilla (*Matricaria chamomilla* L.), entre otras.

Son numerosas las especies vegetales cuyos principios activos son capaces de aumentar el riesgo de sangrado ya que contienen principios activos con propiedades antiagregantes; entre ellas se



encuentran *Ginkgo biloba* L. Mant, *Serenoa repens* J. Bartran y *Allium sativum* L.: será importante tenerlo en cuenta si se va a ser sometido a una intervención quirúrgica y sobre todo si además se están tomando fármacos anticoagulantes como heparina o acenocumarol (muy común en pacientes oncológicos).<sup>209</sup>

En relación al ginseng cabe destacar su efecto estimulante, por lo que deberá evitarse su administración conjunta con otros fármacos estimulantes y con cafeína. Otro aspecto relevante es su capacidad para disminuir los niveles de glucosa en sangre, con lo cuál deberá prestarse especial atención a pacientes en tratamiento con fármacos antidiabéticos.<sup>209</sup>

Otras interacciones importantes a tener en cuenta son las que ocurren con compuestos con capacidad estrogénica como los fitoestrógenos<sup>210</sup>. En este sentido, se desaconseja el uso de plantas que contienen compuestos con capacidad estrogénica capaces de unirse a los receptores estrogénicos, presentes en los tumores de mama con presencia de receptores de estrógenos positivos. Las más conocidas son *Glycine max* L (soja) y derivados, *Cimicifuga racemosa* L. y *Trifolium pratense* L.

El hígado es uno de los órganos más afectados en los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia. Así, las sustancias de origen natural que pueden causar daño hepático o alteración de transaminasas deben ser utilizadas con precaución cuando se combinan con otros agentes hepatotóxico. Algunas plantas y derivados con potenciales efectos hepatotóxicos son el aceite de abedul (*Betula lenta* L.), cardo santo (*Cnicus benedictus* L.), borraja (*Borago officinalis* L.), *Echinacea purpurea* L., kava (*Piper methysticum* G. Forst) y lobelia (*Lobelia inflata* L.). En esta misma línea existen especies vegetales con propiedades protectoras hepáticas como *Silybum marianum* L. o *Cynara scolymus* L. entre otras.

En la Tabla 11 se recogen una serie de recomendaciones sobre el empleo de plantas medicinales y paciente oncológico.

PLANTA MEDICINAL	RECOMENDACIÓN EN PACIENTES ONCOLÓGICOS.
Ajo	Evitar su empleo con dacarbacina. Precaución con otros agentes
Equinacea	Evitar su uso junto a irinotecan, etopósido, tenipósido, taxanos, alcaloides de la vinca, e inhibidores de tirosina quinasa
Kava	Evitar si daño hepático o quimioterapia hepatotóxica. Precaución con irinotecán, etopósido, tenipósido, taxanos, alcaloides de la vinca e inhibidores de tirosina quinasa
Ginkgo	Precaución con irinotecán, etopósido, tenipósido, taxanos, alcaloides de la vinca, e inhibidores de la tirosina quinasa y no recomendado con adriamicina, dacarbacina y platino.
Soja	Evitar con tamoxifeno y en pacientes con receptores de estrógenos positivos y cáncer de mama y ovario.
Hipérico	Evitar con todo tipo de citostático.
Onagra (aceite)	No se esperan interacciones importantes por posible desplazamiento de unión proteica.
Sabal	No mantener precauciones especiales.
Valeriana	Precaución con tamoxifeno, ciclofosfamida, tenipósido.
Vid roja (semilla)	Precaución con irinotecán, ciclofosfamida, imatinib, etopósido, tenipósido, taxanos, alcaloides de la vinca, adriamicina, dacarbacina y análogos de platino.

Tabla 11. Recomendaciones en pacientes oncológicos.<sup>99</sup>

### III.3.4.5. Alimentos

En los últimos años son muchos los antineoplásicos orales que se han ido incorporando al arsenal terapéutico disponible. Actualmente la mayoría de tratamientos antineoplásicos se siguen administrando por vía intravenosa, aunque la vía oral se consolida en los tratamientos de primera línea como sucede en el cáncer colorrectal metastásico y capecitabina, al haberse demostrado que para los profármacos de 5-fluorouracilo y fluoropirimidonas, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, así como los perfiles de toxicidad, no son diferentes de los tratamientos intravenosos<sup>211</sup>. Además, los nuevos antineoplásicos orales, con mecanismos de acción basados en bloquear nuevas dianas terapéuticas o vías metabólicas, son una alternativa clara y eficaz.<sup>212</sup>

Considerando esta vía de administración, un aspecto importante a tener en cuenta son las interacciones de los AO con los alimentos (IFA). La administración de medicamentos durante las comidas, media hora antes y hasta una hora después de las mismas, puede ser causa de elevada variabilidad en la respuesta clínica por interacción entre los fármacos y los alimentos o alguno de sus componentes. Este proceso se inicia en alguna zona del tracto gastrointestinal y a veces se enmascara con la enfermedad o con otros tipos de interacción entre los fármacos que componen el tratamiento farmacológico.<sup>175,213</sup>

Existe una elevada variabilidad interindividual en cuanto a la respuesta a un mismo tipo de IFA <sup>214</sup> por lo que las modificaciones farmacocinéticas deben analizarse considerando la posibilidad de que

algunos alimentos, al alterar la actividad de enzimas de transporte o metabolizadores, modifiquen la respuesta antineoplásica a estos fármacos.<sup>69,215</sup>

En los pacientes con cáncer, cambios en el AUC o en las concentraciones plasmáticas en el ámbito de  $\pm 10\%$  pueden llegar a modificar la efectividad y seguridad del tratamiento. En contraposición a esto, algunos autores<sup>216,217</sup>, establecen que incrementos sustanciales en el AUC al administrar estos fármacos con alimentos, pueden no traducirse en modificaciones en la respuesta clínica.

Como primera conclusión podemos decir que a pesar de la importancia de las IFA, éstas no están del todo estudiadas, siendo necesarios más estudios que ayuden a describirlas y clasificarlas.<sup>216,218</sup> Lamentablemente, la información disponible sobre las más de trescientas IFA descritas no se fundamenta sobre este grado de evidencia.<sup>219,220,221</sup> Actualmente, se empieza a reconocer su importancia clínica, planteándose su estudio con la misma metodología que soporta los ensayos clínicos<sup>222,223</sup> ya que proporciona la mejor evidencia científica en fases tempranas.<sup>224,225</sup>

Jiménez Torres et al.<sup>71</sup> llevaron a cabo en 2009 una revisión sistemática sobre las IFA con medicamentos AO y la identificación del grado de evidencia científica disponible, demostrando la importancia que tiene el conocimiento de la biodisponibilidad de los antineoplásicos orales cuando se administran junto con alimentos, ya que podrían requerirse ajustes de dosis del antineoplásico en algunos casos.<sup>226</sup> Así, en el caso de lapatinib, se debería reducir cinco veces la dosis estándar cuando se administra con alimentos. Teniendo en cuenta esto y otros estudios, uno de los estándares establecidos por la *Joint Comision on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO)<sup>227</sup> es establecer mejoras relacionadas con las IFA.

A esta situación contribuye, negativamente, el reciente informe de la *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN)<sup>228</sup> y la Guía Clínica Canadiense<sup>229</sup> sobre prácticas de seguridad en nutrición parenteral y enteral, ya que no considera las IFA.

Otros autores demuestran que en algunos casos (como ocurre con tegafur/uracil/fluorouracil con leucovorin y alimentos) puede existir disminución de la efectividad del tratamiento como consecuencia de reducciones en los valores de los parámetros farmacocinéticos básicos, en presencia de alimentos. En el caso mencionado, la administración con alimentos reduce un 37% la exposición sistémica a 5-Fluorouracil, disminuyendo su actividad antitumoral<sup>230</sup>.

En el caso de gefitinib, la variabilidad interindividual del AUC exige evaluar cada paciente en particular.<sup>231</sup>

En pacientes en tratamiento con vinorelbina<sup>222</sup> existe una reducción significativa de su biodisponibilidad (18%) en presencia de alimentos de alto contenido graso. Sin embargo la probabilidad de vómitos disminuye en presencia de alimentos, prevaleciendo este criterio frente a la reducción potencial de su respuesta.

La biodisponibilidad de los distintos componentes antineoplásicos formulados en una misma forma de dosificación, es afectada de manera diferente por la presencia o ausencia de alimentos. En este sentido, Godofridus et al.<sup>232</sup>, estudiaron el efecto de S-1, una formulación oral de tegafur (profármaco de 5-fluorouracilo), 5-cloro-2,4-dihidroxipiridina (CDHP, inhibidor de la dihidropirimidin deshidrogenada) y ácido oxónico (inhibidor de la fosforibosilación de 5-fluorouracilo que se acumula en la mucosa gastrointestinal, previniendo la formación de metabolitos tóxicos del mismo) en proporción molar 1:0,4:1. Los autores demostraron que la ingesta del fármaco junto con alimentos afecta únicamente a la farmacocinética del ácido oxónico, pero no a la de tegafur, CDHP y 5-fluorouracilo. En este caso se antepone el criterio de bioequivalencia obtenido al recomendar la administración de esta formulación con alimentos y animando al futuro desarrollo de estudios encaminados a reducir la toxicidad gastrointestinal de estos fármacos.

Uno de los ejemplos mejor descritos de alimentos que modifican la actividad intestinal del CYP3A es el zumo de pomelo el cual actúa como un potente inhibidor de la actividad intestinal del CYP3A4 y por lo tanto, aumenta la biodisponibilidad de varios fármacos.

La FDA recomienda realizar estudios de biodisponibilidad de los medicamentos orales, en situación de ayuno y con alimento, para demostrar si son bioequivalentes ambas situaciones de administración.<sup>233</sup>

En la Tabla 12 se recoge información sobre los principales fármacos antineoplásicos orales, la modificación en su absorción y en la variabilidad de la biodisponibilidad en magnitud (AUC) y biodisponibilidad en velocidad (Cmax) por alimentos.<sup>69,234</sup>

Fármaco	Absorción	% variabilidad de Cmax		% variabilidad de AUC	
		Sin alimento	Con alimento	Sin alimento	Con alimento
Gefitinib	Aumentada	SD	SD	SD	SD
Vinorelbina 120	Aumentada	42	86	65	75
Vinorelbina 160	Aumentada	33	33	35	19
Clorambucilo	Retrasada	51	37	38	25
Letrozol	Retrasada	16	19	42	39
Exemestano	Disminuida	40	88	26	28
Mercaptopurina	Disminuida	55	76	48	65
Rubitecan	Disminuida	34	42	32	44
Imatinib mesilato	Sin cambios	48	39	63	39
Sunitinib malato	Sin cambios	SD	SD	SD	SD

Tabla 12. Efecto de los alimentos sobre la absorción de diferentes antineoplásicos.<sup>69,234</sup>.SD: sin datos;Cmax: concentración máxima; AUC: área bajo la curva.

### III.4. ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Durante los últimos años, la esperanza de vida de los pacientes y la calidad de la misma se ha visto incrementada, en gran parte, gracias al aumento del arsenal terapéutico. Este hecho ha dado lugar a la necesidad de desarrollar la atención farmacéutica (AF) como una de las principales actividades profesionales del farmacéutico, en la cual el paciente es el principal beneficiario.

El concepto de Atención Farmacéutica (*Pharmaceutical Care*) se desarrolló a partir del trabajo publicado en 1990 por los profesores Hepler y Strand de las Universidades de Florida y Minnesota en USA.<sup>235</sup>, en el cual definieron la Atención Farmacéutica como “la provisión responsable de la farmacoterapia con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida de cada paciente. Estos resultados son: 1) curación de la enfermedad, 2) eliminación o reducción de la sintomatología del paciente, 3) interrupción o enlentecimiento del proceso patológico y 4) prevención de una enfermedad o de una sintomatología.”

En la práctica la AF necesita, para poder ser llevada a cabo, establecer una relación entre el farmacéutico y el paciente, que permita un trabajo en común con objeto de buscar, identificar, prevenir y resolver los problemas que puedan surgir durante el tratamiento farmacológico de esos pacientes<sup>236</sup>. Es importante destacar el carácter activo de la AF, mediante la resolución de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM).

En 1993, la Organización Mundial de la Salud (OMS) redactó un documento conocido como Informe de Tokio<sup>237</sup>, que examinaba las responsabilidades del farmacéutico con respecto a las necesidades del paciente y de la comunidad, fundamento de la AF. A partir de ese año, la *American Society of Pharmacists* elaboró toda una serie de guías y recomendaciones sobre la Atención Farmacéutica<sup>238, 239</sup> estableciendo procedimientos de actuación.

Según la OMS, las acciones de la AF al paciente incluyen, entre otras, la identificación, evaluación y valoración de los problemas relacionados con los medicamentos, de los síntomas descritos por los pacientes y de las dolencias autodiagnosticadas y decidir si procede la acción del farmacéutico o si se necesita la colaboración de otros profesionales de la salud, así como iniciar o modificar tratamientos, decidir la acción en colaboración, la preparación y suministro de los medicamentos, el establecimiento de las metas del tratamiento, la puesta en marcha de planes de educación y asesoramiento y la vigilancia de los resultados terapéuticos.

Hay que tener en cuenta que no siempre se consiguen beneficios con la terapia farmacológica, sino que pueden no conseguir el objetivo beneficioso que se pretende o provocar daños. Todo ello puede traducirse en importantes problemas de salud pública.<sup>240,241</sup> Como ya se ha comentado, uno de los aspectos clave de la AF se centra en la identificación, evaluación y valoración de los denominados PRM, que incluyen los efectos indeseados de los medicamentos, las interacciones, la utilización “inadecuada” de los mismos o el incumplimiento terapéutico.

Son muchos los estudios realizados sobre los fallos de la farmacoterapia a lo largo de los últimos años. Los primeros en tratar conceptualmente el término “*drug-related problems*” fueron Strand et al. en 1990<sup>242</sup>. Este término fue traducido al español como Problemas Relacionados con los Medicamentos. Además de establecer una definición, propusieron una clasificación de los mismos en ocho tipos. Esta clasificación de PRM en ocho categorías fue modificada por los mismos investigadores en 1998<sup>243</sup> al suprimir la interacción entre medicamentos por considerar que más que un problema en sí, es la causa de otros. Tras esta modificación la clasificación quedó reducida a siete categorías.

A partir de ahí, fueron muchos los trabajos de investigación en el campo de la AF realizados en nuestro país<sup>244,245,246,247</sup>. Así, por ejemplo Álvarez de Toledo et al.<sup>247</sup> propusieron una nueva modificación a esta segunda clasificación, donde se suprime el incumplimiento. Con el objetivo de consensuar una definición y una clasificación de PRM, que permitiera unificar criterios a la hora de evaluar los resultados en AF, en 1998 se celebró una reunión convocada por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada, en la que se alcanzó un acuerdo que se publicó bajo la denominación de Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos.<sup>248</sup> Posteriormente, en el año 2002, se publicó el Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos, donde se ratificó que los PRM eran problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos y se clasificaron según una clasificación exhaustiva en categorías excluyentes.<sup>249</sup>

Con el objetivo de englobar aspectos que desde el año 2002 habían evolucionado y para incorporar los acuerdos establecidos en 2004 en el Foro sobre AF convocado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España, se elaboró el tercer Consenso de Granada, vigente en la actualidad.

Este Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamento y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM), asume la entidad de los PRM, entendidos como causas de RNM. Así, establece que los PRM son elementos de proceso (entendiendo como tal todo lo que acontece antes del resultado), que suponen para el usuario de medicamentos un mayor riesgo de sufrir RNM.

Según este documento, las definiciones de PRM y RNM quedan como sigue:<sup>250</sup>

Problemas Relacionados con Medicamentos: “aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación”.

Resultados Negativos asociados a la Medicación: “resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos”.

Además, en este tercer Consenso de Granada, se define como “sospecha de RNM” la situación en que el paciente está en riesgo de sufrir un problema de salud asociado al uso de medicamentos, generalmente por la existencia de uno o más PRM, a los que podemos considerar como factores de riesgo de este RNM.

Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM):<sup>251</sup>

- ✓ Administración errónea del medicamento
- ✓ Características personales
- ✓ Conservación inadecuada
- ✓ Contraindicación
- ✓ Dosis, pauta y/o duración no adecuada
- ✓ Duplicidad
- ✓ Errores en la dispensación
- ✓ Errores en la prescripción,
- ✓ Incumplimiento
- ✓ Interacciones
- ✓ Otros problemas de salud que afectan al tratamiento
- ✓ Probabilidad de efectos adversos
- ✓ Problema de salud insuficientemente tratado
- ✓ Otros

En función de los requisitos que todo medicamento debe tener para ser utilizado (que sea necesario, efectivo y seguro), se propone en el mismo Consenso de Granada una clasificación para los RNM.

Clasificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM):

Necesidad:

Problema de Salud no tratado. El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.

Efecto de medicamento innecesario. El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.

Efectividad:

Inefectividad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.

Inefectividad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.

Seguridad:

Inseguridad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.

Inseguridad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Uno de los ámbitos especialmente importantes para realizar AF por parte de los farmacéuticos especialistas son los centros hospitalarios. En este contexto, las funciones del farmacéutico de hospital son asumir, dentro del equipo asistencial, la responsabilidad en el diseño, monitorización y evaluación de la farmacoterapia y sus resultados en el paciente, con el objetivo de contribuir a mejorar la efectividad, la seguridad y el uso apropiado de los medicamentos en el ámbito hospitalario y en relación a los medicamentos de dispensación exclusivamente hospitalaria, como los antineoplásicos orales (AO).<sup>252</sup>

En el entorno hospitalario adquiere especial importancia la atención farmacéutica (AF) en pacientes oncológicos, debido a las características intrínsecas de los mismos, la complejidad de sus tratamientos, el estrecho margen terapéutico de los fármacos utilizados, la necesidad de individualización posológica y la alta gravedad potencial de los errores de medicación. Sin embargo, en la bibliografía el número de trabajos publicados sobre AF en estos pacientes es reducido y están centrados en prevención y detección de Errores de Medicación (EM) en el tratamiento antineoplásico.<sup>20,21,253</sup> Así, a pesar de que la población oncológica se caracteriza por ser un grupo con elevado riesgo de sufrir PRM, son pocos los estudios que investigan PRM y RNM en pacientes mayores con cancer.

Cabe citar, por su relevancia en relación con el tema objeto del presente estudio, el trabajo prospectivo realizado por Puts et al.<sup>254</sup> en un hospital de Canadá. El estudio se llevó a cabo en 112 pacientes oncológicos mayores de 65 años (edad media de 74 años), de los cuales el 70% eran mujeres, siendo el cáncer de mama y pulmón los más frecuentes en la población seleccionada. De ellos, 103 pacientes



(92%) estaban polimedicados, siendo el número medio de fármacos por paciente de 5, entre los cuales destacaban por su frecuente prescripción los fármacos hipocolesterolemiantes, antiplaquetarios y anticoagulantes. Puts et al. detectaron un total de 247 PRM potenciales (62,1% de los pacientes tuvieron uno o más PRM potencial de cualquier nivel de severidad y 47,6% presentaban potencial PRM moderado/severo). Los autores identificaron la contraindicación como el PRM potencial mas frecuentemente identificado y concluyen que uno de los factores de riesgo para sufrir PRM es tomar 5 o mas fármacos y tener una edad mayor de 76 años. Además, observan que en las IF más frecuentes estaban implicados los siguientes fármacos: levotiroxina-calcio, bisfonatos-calcio y warfarina con otras drogas (todas de nivel 3 de severidad).

En su estudio, Puts et al. destacan que la toxicidad mas frecuente detectada fue el riesgo de sedación como consecuencia de la combinación de opioides con medicacion psicotropa y la duplicidad terapeutica más frecuente detectada fue la de analgesicos/opioides y preparaciones de vitamina D.

Los estudios realizados ponen de manifiesto la relevancia de la integración del farmacéutico en la mejora de la calidad de vida del paciente, documentándose la disminución del riesgo de morbilidad farmacoterapéutica en los pacientes oncológicos.<sup>255</sup>

# ***Material y métodos***



## IV. MATERIAL Y MÉTODOS

### IV.1. ENTORNO ASISTENCIAL

#### IV.1.1. Área sanitaria

Originariamente, en el momento de iniciar este estudio en el año 2010, el Sistema Sanitario de la Comunidad de Madrid se organizaba funcional y territorialmente en áreas sanitarias, en función de factores geográficos y socioeconómicos<sup>256</sup>, perteneciendo el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid al Área Sanitaria 11 del Servicio Madrileño de Salud que se encuentra geográficamente situada en el Sur de la Comunidad de Madrid (Figura 14).

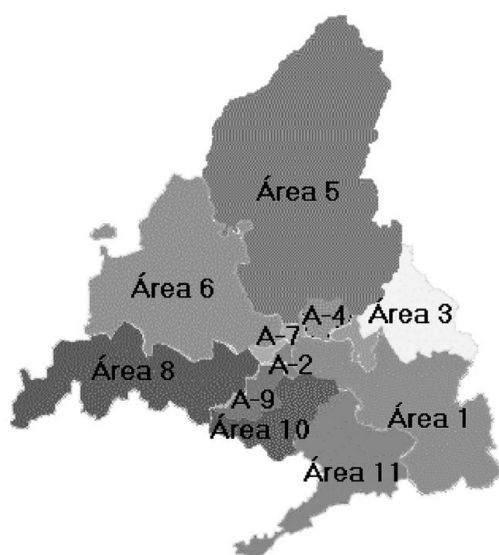


Figura 14. Distribución de áreas sanitarias en Madrid

El área 11 se configura el 1 de Marzo de 1990, integrando los distritos madrileños de Carabanchel, Usera, Villaverde, Arganzuela y Aranjuez, con una población total cercana a los 700.000 habitantes. Presenta una superficie de 785 km<sup>2</sup> (9,77% de la superficie madrileña), y una densidad de población de 847 habitantes/km<sup>2</sup>. (Figura 15)

<b>Distrito sanitario</b>	<b>Ambos sexos</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>
Distrito 11.1. Aranjuez	95.392	47.179	48.213
Distrito 11.2. Arganzuela	114.700	52.025	62.675
Distrito 11.3. Villaverde	123.476	60.203	63.273
Distrito 11.4. Carabanchel	217.868	102.868	115.000
Distrito 11.5. Usera	113.706	54.061	59.645
<b>Total Área</b>	<b>665.142</b>	<b>316.336</b>	<b>348.806</b>

Figura 15. Estadística de Población del área 11 en el momento de su creación. Fuente: Comunidad de Madrid. Consejería de Hacienda. Instituto de Estadística.

En el año 2008, la densidad media de habitantes por kilómetro cuadrado aumentó considerablemente, llegando a constituir la 1.131,85 habitantes por kilómetro cuadrado (884.286 habitantes en total, tal como aparece en las Tablas 13 y 14).

<b>Distrito</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>% 07-08</b>
Aranjuez	163.037	168.648	3,44
Arganzuela	158.419	154.023	-2,77
Villaverde	162.405	162.319	-0,05
Carabanchel	260.294	257.200	-1,19
Usera	142.979	142.096	-0,62
<b>Área 11</b>	<b>887.134</b>	<b>884.286</b>	<b>-0,32</b>

Tabla 13. Población área 11, año 2008. Fuente: Tarjeta sanitaria individual a 31.12.2008<sup>257</sup>

Grupos de edad	Hombres		Mujeres		Ambos sexos	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Total	426.666	48,25	457.620	51,75	884.286	100,00
0 a 4	24.613	2,78	23.286	2,63	47.899	5,42
5 a 9	21.476	2,43	20.346	2,30	41.822	4,73
10 a 14	18.919	2,14	18.224	2,06	37.142	4,20
15 a 19	19.741	2,23	19.103	2,16	38.844	4,39
20 a 24	24.795	2,80	25.361	2,87	50.156	5,67
25 a 29	37.429	4,23	37.584	4,25	75.014	8,48
30 a 34	47.161	5,33	46.586	5,27	93.747	10,60
35 a 39	45.181	5,11	42.556	4,81	87.737	9,92
40 a 44	39.489	4,47	38.048	4,30	77.537	8,77
45 a 49	31.494	3,56	31.708	3,59	63.202	7,15
50 a 54	23.746	2,69	25.286	2,86	49.032	5,54
55 a 59	18.350	2,08	20.900	2,36	39.250	4,44
60 a 64	16.985	1,92	20.619	2,33	37.604	4,25
65 a 69	14.133	1,60	18.282	2,07	32.416	3,67
70 a 74	14.873	1,68	20.385	2,31	35.258	3,99
75 a 79	13.853	1,57	20.160	2,28	34.013	3,85
80 a 84	8.509	0,96	14.932	1,69	23.441	2,65
85 a 89	4.148	0,47	8.897	1,01	13.045	1,48
90 y más	1.771	0,20	5.357	0,61	7.128	0,81

Tabla 14. Distribución por sexo y edad, población área 11 año 2008. Fuente: Tarjeta sanitaria individual a 31.12.2008.

En el momento de la creación del Hospital 12 de Octubre se le asignan los siguientes Centros de Especialidades Periféricas: Pontones, Aguacate (Carabanchel), Orcasitas, Villaverde y Aranjuez.

La entrada en vigor de la Ley 6/2009, de 16 de noviembre, de Libertad de Elección en la Sanidad de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM)<sup>258</sup>, estableció que todo el territorio de la CAM se identificase como un Área de Salud Única, en coherencia con su carácter uniprovincial, y sobre esta demarcación, se organiza su sistema público sanitario. Así, se ha reorganizado las áreas sanitarias en 7 distritos asistenciales: Centro, Norte, Este, Sureste, Sur, Oeste, Noroeste. En el momento actual, el Hospital Universitario 12 de Octubre es un hospital de referencia para los centros de salud del área Sur de Madrid.

#### IV.1.2. Hospital

El Hospital 12 de Octubre es un Hospital General Universitario del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS). Fue inaugurado el 2 de Octubre de 1973, y actualmente es el centro sanitario especializado de referencia para la zona sur de Madrid, aunque también lo es para otras áreas sanitarias madrileñas y comunidades autónomas. Es uno de los hospitales más grandes de España en cuanto a dimensiones y número de camas se refiere. Fue construido sobre una parcela de 177.000 m<sup>2</sup>, y cuenta con una media de 1.300 camas funcionantes repartidas entre las plantas de especialidades quirúrgicas, médicas, obstetricia/ginecología, cuidados intensivos, pediatría y neonatología. Puede

resolver la mayoría de los problemas de salud que sufre un paciente, ya que presta atención en prácticamente todas las especialidades médicas y quirúrgicas, junto a unos servicios centrales que disponen de equipamiento tecnológico de última generación. Gracias a ellos, el Hospital 12 de Octubre ocupa hoy una posición de prestigio en el panorama sanitario internacional, en el cual trabajan casi 7.000 profesionales.

Se encuentra dividido en ocho edificios: Residencia General, Materno-Infantil, Urgencias, Centro de Especialidades Ambulatorias, Docencia, Investigación, Medicina Comunitaria y Edificio Técnico de Instalaciones. Da servicio a una población de referencia que supera los 500.000 habitantes. A ellos se unen cinco Centros de Especialidades, en los que se atienden más de 800.000 consultas anuales.

En la Tabla 15 se recogen los datos más significativos de la actividad asistencial del Hospital 12 de Octubre de los años 2008<sup>259</sup>, 2009<sup>260</sup>, 2010<sup>261</sup>, 2011<sup>262</sup> y 2012<sup>263</sup>, observándose que se trata de un hospital con elevado número de servicios.

<b>Indicador de actividad asistencial</b>	<b>Año 2008</b>	<b>Año 2009</b>	<b>Año 2010</b>	<b>Año 2011</b>	<b>Año 2012</b>
Nº total de ingresos	41.022	42.076	42.192	43.432	42.256
Nº estancias	369.202	362.900	360.299	357.215	343.497
Estancia media (días)	9	8,62	8,54	8,10	8,13
Nº Intervenciones quirúrgicas	26.246	26.544	7.225	28.108	26.462
Nº total de transplantes	338	372	358	386	413
Nº pacientes atendidos en el Hospital de Día	46.521	51.497	46.356	49.288	40.062
Nº consultas externas totales	1.161.845	1.073.870	1.103.351	1.042.075	994.174
Nº urgencias atendidas	251.747	243.318	223.528	237.337	226.070

Tabla 15. Indicadores de actividad asistencial Hospital 12 de Octubre.<sup>259-263</sup>

Es un hospital reconocido también por otras facetas no puramente asistenciales, pero sí íntimamente relacionadas, como la actividad docente. En él se forman cada año alrededor de 25 alumnos de Farmacia en prácticas tuteladas (procedentes de la Universidad Complutense de Madrid y de la Universidad de Alcalá de Henares), 500 alumnos de Medicina (procedentes de la Universidad Complutense de Madrid) y casi 250 de Enfermería (Universidad Complutense de Madrid), junto a 500 profesionales en periodo de formación tras la obtención de su título universitario (entre ellos, 8 farmacéuticos de Farmacia Hospitalaria).

Además, se desarrolla un amplio programa de formación continuada para los trabajadores.<sup>264</sup>

### IV.1.3. Servicio de farmacia hospitalaria

El servicio de Farmacia está integrado en el Hospital 12 de Octubre como Servicio General Clínico. Se creó en el año 1973, coincidiendo con la apertura del Hospital, siendo en ese momento la adquisición y dispensación de medicamentos, junto con la elaboración de fórmulas magistrales, las actividades fundamentales del mismo.

A lo largo de los últimos 30 años, la actividad de Servicio se ha ido desarrollando y evolucionando en los ámbitos asistencial, docente, de investigación y de gestión.

En la actualidad, la actividad asistencial (enmarcada dentro del concepto global de atención farmacéutica) se ha incrementado incorporando nuevas áreas, como la nutrición artificial, la farmacia oncológica, la dispensación de dosis unitarias, y la dispensación de medicamentos a pacientes externos, así como la información de medicamentos.

Otras funciones relevantes llevadas a cabo en el servicio, son la actividad docente (destacando la formación de farmacéuticos residentes en Farmacia Hospitalaria), la actividad de investigación, y la actividad de gestión de los recursos del propio servicio y de cada una de sus áreas, así como la gestión de los recursos asignados a la compra de medicamentos.

El área de Dispensación a Pacientes Externos atiende la demanda asistencial de los pacientes que reciben directamente su medicación en el Servicio de Farmacia. Tiene varios objetivos:

- analizar la prescripción para detectar problemas relacionados con medicamentos (PRM)
- establecer el seguimiento farmacoterapéutico de pacientes
- conseguir la adherencia de pacientes al tratamiento prescrito
- articular la comunicación e intercambio de información con el resto de profesionales sanitarios y
- optimizar los recursos disponibles.

En éste área se lleva a cabo la dispensación de fármacos antineoplásicos orales y del resto de medicación de dispensación hospitalaria. Se concibe como una zona diferenciada y dedicada exclusivamente, como su nombre indica, a la atención y dispensación a pacientes externos.

El programa de dispensación incluye como uno de los puntos principales, la dispensación de antineoplásicos orales en pacientes con cáncer.

La dispensación se realiza de forma individualizada y utilizando un programa informático que permite llevar un registro de todas las dispensaciones a cada paciente.

Para la dispensación de cualquier medicación en la unidad de pacientes externos se le requerirá al paciente la presentación de la prescripción médica en la que deben figurar los siguientes datos:



- nombre completo del paciente
- número de historia clínica
- medicación prescrita con la dosis
- vía de administración y duración prevista del tratamiento
- diagnóstico
- nombre y firma del médico prescriptor
- servicio al que pertenece el médico prescriptor.

Asimismo, es necesario que la receta esté actualizada (debe ser la receta prescrita en la última visita al médico). Este dato se confirma identificando la última consulta médica en la historia electrónica del paciente.

El personal auxiliar de enfermería realiza la dispensación de los medicamentos en base a la prescripción médica e informa de las incidencias o cambios que puedan requerir intervención farmacéutica personal. También realizan una actualización de los registros informáticos.

El farmacéutico establece una comunicación con el paciente y con el clínico, a través de la prescripción y de la información clínica existente, para mejorar de forma integral la utilización de los medicamentos (indicación, dosis, vía de administración), aumentando la adherencia, evitando reacciones adversas y/o errores de medicación, asegurando así la calidad de la dispensación a los pacientes.

En este proceso además se obtendrá información y/o actualizará la historia farmacoterapéutica del paciente con el fin de conseguir toda la información posible de otros medicamentos o situaciones que influyan en el tratamiento.

Además, el farmacéutico proporciona, de forma sistemática, información verbal, escrita y práctica a aquellos pacientes externos que van a utilizar por primera vez un medicamento, sobre cuya administración no se les ha informado en las consultas y que se lo van a administrar personalmente o con ayuda de algún familiar.

Entre las áreas con mayor demanda informativa se encuentran los pacientes con anemia por enfermedad renal o post-quimioterapia en tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis, pacientes con neutropenia post-quimioterapia en tratamiento con factores estimulantes de colonias, y pacientes con infección por virus de la hepatitis C en tratamiento con peginterferón.

El farmacéutico en el área de pacientes externos, tiene entre otras las siguientes funciones:

- establecer criterios e indicadores de uso no adecuado, abuso o falta de adherencia al tratamiento
- realizar seguimiento farmacoterapéutico
- comunicar los problemas relacionados con los medicamentos detectados al médico responsable del paciente, tratando de buscar la solución por medio de estrategias globales, atender consultas a cerca de los medicamentos, detectar posibles interacciones farmacológicas así como otras reacciones adversas observadas entre los pacientes.

De ésta manera, el área de pacientes externos y atención farmacéutica sirve de apoyo al proceso asistencial, a través de la participación activa del farmacéutico en la dispensación y seguimiento del tratamiento farmacoterapéutico del paciente, cooperando con el médico y con otros profesionales sanitarios para conseguir resultados que mejoren su calidad de vida.

Con todo ello, la función del Servicio de Farmacia en el Hospital 12 de Octubre, es añadir valor al proceso asistencial del paciente, mediante una atención individualizada que permita una farmacoterapia racional, segura y eficiente, de forma integrada y corresponsable con los demás profesionales sanitarios y favoreciendo la formación continuada, la docencia y la investigación.

En la Tabla 16 se recogen los datos más significativos de la actividad asistencial del Servicio de Farmacia del Hospital 12 de Octubre de los años 2008<sup>259</sup>, 2009<sup>260</sup>, 2010<sup>261</sup>, 2011<sup>262</sup> y 2012<sup>263</sup>, entre los que se incluyen los relativos a fármacos AO.

Programa de dispensación	Nº de dispensaciones	Nº de pacientes/Nº de dispensaciones			
	2008	2009	2010	2011	2012
<i>Antirretrovirales</i>	31.080	1.785/17.138	1.821/17.527	1.884/19.000	1.906/20.072
<i>Anemia por enfermedad renal en tratamiento con eritropoyetina</i>	7.272	1.569/5.913	1.463/5.639	1.449/5.499	1.422/5.248
<i>Medicamentos de uso hospitalario</i>	2.066	795/2.346	821/2.613	766/2.960	952/3.233
<i>Neutropenia post-quimioterapia</i>	1.527	544/1.675	648/2.033	640/1.983	539/1.646
<i>Medicamentos en uso compasivo</i>	4.027	515/2.155	600/2.631	637/3.115	760/3.794
<b><i>Antineoplásicos orales</i></b>	<b>1.882</b>	<b>451/2.006</b>	<b>516/2.597</b>	<b>901/4.315</b>	<b>915/4.992</b>
<i>Anemia post-quimioterapia en tratamiento con eritropoyetina</i>	1.371	501/1.225	399/953	424/1.111	393/984
<i>Hipertensión pulmonar</i>	1.626	271/1.402	301/1.533	313/1.638	371/1.691
<i>Artritis reumatoide en tratamiento con anti-TNF</i>	1.392	241/1.109	257/1.220	333/1.626	299/1.408
<i>Hepatitis B</i>	-	213/1.386	253/1.549	289/1.676	319/1.865
<i>Esclerosis múltiple</i>	1.555	229/1.253	245/1.317	241/1.329	252/1.506
<i>Hepatitis C</i>	2.855	246/1.601	207/1.363	181/1.213	209/1.704
<i>Fibrosis quística</i>	3.632	109/2.748	110/2.999	133/3.263	124/3.656

<i>Retraso de crecimiento</i>	487	87/434	96/483	107/523	110/530
<i>Psoriasis en tratamiento con anti-TNF</i>	406	79/324	95/408	93/338	178/731
<i>Esclerosis lateral amiotrófica</i>	297	67/274	68/281	71/282	60/242
<i>Enfermedad de Crohn en tratamiento con anti-TNF</i>	45	30/129	44/209	87/397	103./510
<i>Fórmula magistral</i>	-	39/170	32/164	36/167	29/155
<i>Bosentán en úlceras digitales por esclerodermia</i>	-	-	4/10	15/50	18/56
<i>Anemia pre-cirugía en tratamiento con eritropoyetina</i>	-	2/2	-	-	-
<i>Total</i>	61.520	7.773/43.290	7.980/45.529	8.600/50.485	8.959/54.023

Tabla 16. Indicadores de actividad asistencial del Servicio de Farmacia del Hospital 12 de Octubre <sup>259-263</sup>

#### IV.1.4. Servicio de oncología médica

En lo que a diagnóstico y tratamiento del cáncer se refiere, el Hospital Universitario 12 de Octubre cubre todos los ámbitos de actuación necesarios para abordar esta enfermedad. En su diagnóstico y tratamiento participa un elevado número de servicios, tanto centrales, como médicos y quirúrgicos. A ellos se une un equipamiento de vanguardia y alta tecnología que facilita de forma importante su trabajo.

Entre las novedades, destaca la Unidad de Cáncer Familiar, centrada en la prevención de la enfermedad desde el punto de vista genético. En ella se ofrece atención a los miembros de cualquier familia en la que se hayan diagnosticado varios casos de un mismo tipo de cáncer a una edad temprana. Así, los tipos de cáncer más comunes susceptibles de ser hereditarios son: el cáncer de

mama, ovario, colon, melanoma, neoplasias endocrinas múltiples, retinoblastoma, feocromocitoma, y el carcinoma medular de tiroides.

En esta unidad, se informa y apoya a aquellos pacientes que se sospecha puedan tener una enfermedad hereditaria. Se solicita información sobre los antecedentes personales y familiares haciendo hincapié en los diagnósticos oncológicos. Con todos estos datos, se asesora sobre la posibilidad de presentar un síndrome hereditario, sobre el riesgo de padecer cáncer y de transmitirlo a la descendencia, sobre los aspectos más importantes de la biología del tumor y sobre las medidas de prevención y diagnóstico precoz. En algunos casos, se propondrá al paciente realizar un test genético, que se basa en el estudio del ADN de las células a partir de una muestra de sangre.

También es reseñable el desarrollo de las técnicas de biología molecular y otras similares que han contribuido a mejorar el diagnóstico y a conocer el pronóstico y evolución del cáncer, así como el fomento de estudios de fármacos en ensayos clínicos en terapia oncológica y el desarrollo experimentado por los servicios y unidades que realizan pruebas de laboratorio.

El 12 de Octubre, referencia nacional para el tratamiento de los tumores germinales con quimioterapia intensiva, cuenta con un Hospital de Día de Oncología Médica donde se realizan de forma ambulatoria tratamientos como quimioterapia, transfusiones y punciones. Es de destacar también las instalaciones amplias, luminosas y confortables.

Por otra parte, es notable también la participación del Servicio de Oncología Radioterápica, cuyos profesionales llevan a cabo novedosas técnicas, como radioterapia intraoperatoria e irradiación de mama mediante dispositivos ambulantes.

El Hospital lidera y coordina el grupo Oncosur, del que forman parte 14 hospitales del sur de Madrid (Hospital Universitario 12 de Octubre, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Hospital Universitario Infanta Leonor, Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, Hospital Universitario de Getafe, Hospital Universitario del Tajo, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Hospital Universitario Infanta Elena, Hospital Universitario del Henares, Hospital Universitario del Sureste, Hospital Universitario Infanta Cristina, Hospital Universitario Severo Ochoa, Hospital Universitario de Torrejón y Hospital Rey Juan Carlos) y 7 hospitales que no pertenecen a la Comunidad de Madrid (Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Universitario de Guadalajara, Hospital General de Segovia, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Hospital Universitario Infanta Cristina de Badajoz, Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres y Hospital Virgen de la Luz de Cuenca).<sup>265</sup>

Todos ellos trabajan de forma conjunta para mejorar el diagnóstico y tratamiento del cáncer de todos los ciudadanos de sus áreas sanitarias.

## **IV.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

### **IV.2.1. Criterios de inclusión**

- Pacientes diagnosticados de cáncer en las consultas de oncología médica del Hospital 12 de Octubre, mayores de 18 años.
- Pacientes que estén en tratamiento con antineoplásicos orales de dispensación hospitalaria y que, por tanto, recogen su medicación en el servicio de farmacia del Hospital.
- Pacientes cuya primera dispensación del antineoplásico oral (AO) en el Servicio de Farmacia del Hospital es realizada entre el año 2008 y Noviembre 2011.
- Pacientes que estén en tratamiento con un medicamento como mínimo además del AO.
- Pacientes cuyas historias clínicas oncológicas estuvieran disponibles informáticamente o físicamente en papel.

### **IV.2.2. Criterios de exclusión**

- Enfermos menores de edad, que estuvieran en tratamiento con antineoplásicos de administración intravenosa, o en tratamiento con AO que no fueran de dispensación hospitalaria.
- Pacientes cuyo único tratamiento lo constituía el AO (es decir, que no tuvieran prescrito simultáneamente otro tratamiento).
- Pacientes con enfermedades hematológicas.
- Pacientes cuya primera dispensación del AO en el Servicio de Farmacia del Hospital 12 de Octubre no tuviera lugar entre 2008 y Noviembre 2011.

### **IV.2.3. Paciente oncológico y tipos de neoplasias en la población en estudio**

Los pacientes con cáncer son pacientes que adquieren especial importancia en el ámbito de la atención farmacéutica (AF) a nivel hospitalario debido principalmente a la complejidad de sus tratamientos, la necesidad de individualización posológica, el estrecho margen terapéutico de los fármacos utilizados, la alta gravedad potencial de los errores de medicación y las características intrínsecas de los mismos.

Es importante tener en cuenta que un 60% de los pacientes con cáncer tienen más de 65 años, por lo que habrá que considerar la disfunción de órganos relacionada con la edad, y que más del 80%

presentan otras enfermedades que también requieren medicación. Por todo ello, los pacientes con cáncer son pacientes polimedicados especialmente complicados desde el punto de vista terapéutico (hay que considerar que, además de los fármacos antineoplásicos, reciben medicación adicional, como terapia de soporte).

La combinación de la edad y el elevado número de fármacos prescritos en los pacientes oncológicos aumenta considerablemente el riesgo de sufrir interacciones farmacológicas, efectos adversos y PRM relacionados con los medicamentos (especialmente con los fármacos citostáticos).

Los tipos de neoplasias que presentaban los pacientes de la población de estudio, fueron las siguientes:<sup>266</sup>

Mama: Consiste en la proliferación acelerada e incontrolada de células del epitelio glandular. Son células que han aumentado enormemente su capacidad reproductiva. Más del 99% de los casos ocurre en mujeres. Los tipos más frecuentes de tumores de la mama son el carcinoma ductal, si ocurre en los conductos, y el carcinoma lobulillar, si ocurre en los lóbulos glandulares. Es el tumor más frecuente en la mujer, representa el 20-30% y continúa siendo la primera causa de muerte por cáncer en mujeres europeas. El tratamiento del cáncer de mama es multidisciplinar (abarca varias especialidades) y se fundamenta en tres pilares: la cirugía, la terapia sistémica y la radioterapia.

Ovario: Existen 3 tipos de cáncer de ovario: carcinoma epitelial, tumores de células germinales, tumores del estroma. El cáncer epitelial es la segunda neoplasia del aparato genital femenino en frecuencia, tras el cáncer de endometrio. Sin embargo es la principal causa de mortalidad por cáncer ginecológico. El cáncer de ovario, como otros tumores malignos, se produce como consecuencia de una acumulación de alteraciones genéticas que causa un crecimiento y proliferación incontrolada de las células epiteliales, pero continúa sin conocerse el mecanismo o mecanismos que inducen dichas alteraciones. El tratamiento del cáncer de ovario consiste en la extirpación quirúrgica del tumor primario del ovario así como de la mayor cantidad de tumor visible, seguido en la mayoría de las ocasiones por un tratamiento de quimioterapia.

Cérvix: En España el cáncer de cérvix ocupa el sexto lugar en cuanto a prevalencia, tras el de mama, colorrectal, estómago, endometrio y ovario. Supone el 3,7% de todos los cánceres femeninos. El virus del papiloma humano está presente en más del 99% de los casos de cáncer de cuello uterino. Este virus es una causa necesaria para el desarrollo del cáncer de cuello uterino y es el factor de riesgo más importante. El tratamiento del cáncer de cérvix incluye cirugía y radioterapia y, en algunas situaciones, también quimioterapia. El tipo de tratamiento dependerá del tamaño y localización del tumor, estado general de la paciente y la intención de tener hijos.

Pulmón: Existen dos tipos principales de cáncer de pulmón: de células no pequeñas y de células pequeñas o microcítico. La localización y el tamaño del tumor inicial de pulmón, y la presencia o ausencia de diseminación hacia los ganglios linfáticos cercanos o hacia lugares distantes del cuerpo, determina el estadio del cáncer de pulmón. Es la causa principal de muerte por cáncer en hombres y mujeres. Representa el 13% de todos los diagnósticos de cáncer y el 29% de las muertes por cáncer en ambos sexos. El tratamiento depende del tamaño y la localización del tumor, de si se ha diseminado y del estado de salud general del paciente, tratándose principalmente de tres maneras: cirugía, radioterapia y quimioterapia.

Colon y recto: Los tumores malignos colorrectales pueden originarse en cada una de las tres capas: mucosa, muscular y serosa. El adenocarcinoma se origina en las glándulas. En el estudio microscópico, el adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente (90-95%), seguido del adenocarcinoma coloide o mucinoso (10%). Los tres tipos principales de tratamiento para este tipo de cáncer ya sea de forma combinado o aislada, son la cirugía, la quimioterapia (incluyendo los anticuerpos monoclonales) y la radioterapia aunque, en algunos pacientes, el tratamiento será exclusivamente sintomático (por ejemplo: calmantes si hay dolor) o endoscópico (resección de pólipos o colocación de prótesis).

Renal: El cáncer de células renales es responsable de un 2% de todos los tumores malignos en el adulto. Es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres. Representa un 80-85% de todos los tumores malignos renales. Hay distintos tipos de tratamiento disponibles para los pacientes con cáncer de células renales, algunos de ellos son estándar (el tratamiento de uso actual), y otros se encuentran en fase de ensayo clínico. El tratamiento incluye, en función del estadio del tumor, cirugía, inmunoterapia, tratamiento con antiangiogénicos, inhibidores mTOR, quimioterapia y radioterapia.

Próstata: La mayoría de los cánceres de próstata son adenocarcinomas (70% de la región periférica, 20% de la zona transicional y 10% de la central). Otros tipos tumorales menos frecuentes son: adenocarcinoma de los ductos prostáticos, adenocarcinomas mucinosos, carcinoma transicional y carcinomas de célula pequeña o neuroendocrinos. Existen tres estrategias consideradas estándar para el manejo del cáncer de próstata localizado: Cirugía, radioterapia con/sin hormonoterapia y observación vigilada. La elección del tratamiento depende de varios factores: La probabilidad de que el tumor esté limitado a la glándula prostática y por lo tanto sea potencialmente curable, el tamaño tumoral y el grado histológico (grado de agresividad del tumor), edad del paciente y estado general, así como enfermedades asociadas, potenciales efectos secundarios de las diferentes formas de tratamiento.



TOD: Este concepto engloba una gran diversidad de situaciones y se refiere a la presencia de células malignas en un órgano cuyas características y aspecto son propios de otro órgano distinto. Sin embargo, ni la exploración física, ni las pruebas de laboratorio ni los estudios radiográficos ni la biopsia, permiten concretar cuál es ese órgano de origen. Las células cancerosas se generan en un determinado órgano pero pueden viajar por la sangre a otros órganos y crear nuevos nidos de tumor (metástasis). En este tipo de tumores se detectan los nidos secundarios pero no se logra averiguar el lugar donde nació la primera célula cancerosa. Esta entidad representa un 4% de los tumores diagnosticados. Se presenta por igual en hombres y mujeres y la edad mediana de diagnóstico son los 60 años. Tratamiento: existen varias situaciones y no se puede generalizar. Si hay una sola localización de tumor, se debe hacer un tratamiento local (cirugía y/o radioterapia) y si hay más de una localización el tratamiento debe ser global (quimioterapia, hormonoterapia, etc).

Cerebral: En general se denomina tumor cerebral a la presencia de una "masa" que se desarrolla dentro del cerebro. Los tumores cerebrales que se originan en el propio cerebro se denominan primarios y los denominados secundarios, es decir, los que denominamos metastásicos, son aquellos tumores que se originan en otra parte del organismo y que, en algún momento de su evolución, se extienden al cerebro. En España los tumores primarios del SNC representan un 2% del total del cáncer en el adulto y hasta casi un 15% en los niños menores de 15 años; lo que nos indica que se trate de un tumor poco frecuente en adultos, siendo su incidencia mayor en los hombres. El paciente con un tumor cerebral debe ser sometido a una terapia específica, y a un tratamiento para el alivio de los síntomas: dolores de cabeza, crisis convulsivas, pérdida de funciones motoras, sensitivas, etc... El tratamiento específico consistirá en cirugía con o sin radioterapia, radioterapia si no es posible la cirugía y puede también estar indicada la quimioterapia, habitualmente en asociación a las otras formas de tratamiento.

Tiroides: El cáncer de tiroides es un tumor poco frecuente, constituye menos del 1% de las neoplasias malignas, aparece entre 2 y 20 casos por 100.000 habitantes y año. En España la incidencia es de 5 casos/100.000 en mujeres y 1,9/1000.00 en hombre. Es la neoplasia endocrina más frecuente (90% del total), y la principal causa de muertes de todos los tumores endocrinos. El tratamiento consiste en cirugía, tratamiento con yodo radiactivo (I-131), tratamiento hormonal para supresión de TSH, quimioterapia, radioterapia y terapias dirigidas.

Gástrico: Representa el 10% de todos los tumores malignos que se diagnostican cada año en el mundo. Los tres tipos principales de tratamiento del cáncer gástrico son la cirugía, quimioterapia y radioterapia aunque, en pacientes con enfermedad muy avanzada y mala situación basal, el tratamiento será exclusivamente sintomático. Además, en el adenocarcinoma gástrico o de la unión gastro-esofágica Her2+ metastático, la administración de un fármaco dirigido contra la proteína Her2, el

anticuerpo monoclonal trastuzumab, mejora la eficacia de la quimioterapia cuando se compara con la quimioterapia sola.

Tumores ORL: Se puede considerar un tipo de tumor infrecuente, ya que representa un 5% de todos los tumores. Existen algunas variaciones en cuanto a su frecuencia en distintas áreas geográficas. En Europa la localización más frecuente es la laringe, seguido de la orofaringe, cavidad oral y nasofaringe. Es un tumor predominantemente masculino; su distribución por sexos en España es de 10 a 1 (varón/mujer). El tratamiento consiste principalmente en cirugía, radioterapia y quimioterapia.

Hígado: El hígado, junto al pulmón, son los órganos más frecuentemente afectados por metástasis provenientes de tumores originados en otras localizaciones. En lo que a tumores primarios de hígado se refiere, los originados en este mismo órgano, el hepatocarcinoma es el más frecuente (80-90% de los casos). Existen documentos de consenso con recomendaciones de tratamiento para las diferentes etapas de la enfermedad. Estas recomendaciones vienen determinadas no sólo por la extensión de la enfermedad, sino también por el estado general del paciente, así como por la mayor o menor alteración en la función hepática. Las principales estrategias terapéuticas utilizadas en el tratamiento del cáncer de hígado son: cirugía, tratamiento percutáneo, y quimioterapia.

Neuroendocrino: Constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias. Se originan en las células neuroendocrinas de la cresta neural, glándulas endocrinas, islotes o sistema endocrino difuso. Son relativamente poco frecuentes, con una incidencia anual de 5,25 casos por 100.000 habitantes. Se ha observado un aumento en su incidencia en los últimos 30 años debido a varios motivos, principalmente el avance de las técnicas diagnósticas y la mejor identificación de los casos. Su localización más frecuente es el tracto gastrointestinal, seguida de la localización broncopulmonar. Debido al difícil manejo de este tipo de tumores, cobra especial relevancia tomar las decisiones terapéuticas de los pacientes en el contexto de comités multidisciplinares que incluyan todas las especialidades involucradas en el manejo de esta enfermedad (cirugía, radiología, endocrinología, digestología, oncología, medicina nuclear, anatomía patológica).

Melanoma: Es un tumor maligno procedente de los melanocitos. La mayoría se localizan en la piel (95%) y menos frecuentemente (5%) en mucosas: oral o genital; retina y meninges. Un 3% de pacientes desarrollan melanomas ocultos (enfermedad metastásica sin evidencia de tumor primario). Representa el 4% de todos los tumores malignos de la piel, aunque es el responsable del 80% de las muertes. El diagnóstico precoz es esencial para la curación del melanoma. En cuanto al tratamiento, éste consiste principalmente en 3 opciones: la quirúrgica, tratamiento adyuvante y tratamiento del melanoma metastático (quimioterapia, radioterapia, cirugía).

Sarcoma: Son un grupo de cánceres que tienen su origen en células del tejido que denominamos conjuntivo, conectivo o de sostén. El tratamiento del osteosarcoma localizado se basa en cirugía y quimioterapia. A juzgar por el resultado de diversos estudios y las probabilidades actuales de vivir sin recaída de la enfermedad (65% a 5 años), la quimioterapia claramente incrementa la eficacia de la cirugía, probablemente debido a la eliminación de la enfermedad micro-metastásica que la mayoría de los pacientes presentan en el momento del diagnóstico.

## IV.3. DISEÑO DEL ESTUDIO

### IV.3.1. Descripción

Se realiza un estudio observacional, retrospectivo, con finalidad descriptiva y analítica, para la determinación de interacciones farmacológicas (IF) en pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales (AO) de dispensación hospitalaria en el Hospital 12 de Octubre, que acuden al área de pacientes externos del servicio de farmacia para recoger la medicación prescrita previamente por su médico en la consulta de oncología médica.

De forma paralela se lleva a cabo además, la detección de PRM y RNM en la población en estudio a partir de las historias oncológicas de cada uno de los pacientes.

Como etapa previa al inicio del trabajo, se presentó el proyecto al Comité Ético de Investigación del Hospital 12 de Octubre en Junio 2011 (anexo 1).

### IV.3.2. Antineoplásicos orales de dispensación hospitalaria

En el momento de la recogida de datos y según la resolución 210/10 de la Dirección de Farmacia y Productos Sanitarios<sup>267</sup> por la que se actualiza la relación de medicamentos en el programa de asistencia farmacoterapéutica a pacientes externos en los servicios de farmacia hospitalaria de la Comunidad de Madrid, los antineoplásicos orales de dispensación hospitalaria son los siguientes: Bexacaroteno, Dasatinib, Erlotinib, Gefitinib, Imatinib, Lapatinib, Nilotinib, Procarbazona, Sorafenib, Sunitinib, Temozolamida, Topotecan y Vinorelbina.

Capecitabina se añade como medicamento de dispensación exclusivamente en los Servicios de Farmacia de los hospitales de la Comunidad de Madrid desde el 1 de Febrero de 2011, a partir de la Resolución 1050/10.

En Septiembre de 2011 la Comisión Europea emitió una autorización de comercialización del fármaco abiraterona. A partir de esa fecha, se inicia la dispensación hospitalaria del mismo.

Para la realización del estudio se han excluido los fármacos empleados para el tratamiento de enfermedades hematológicas y por tanto tratadas en el Servicio de Hematología del Hospital 12 de Octubre. Así, se han excluido los pacientes en tratamiento con bexacaroteno (empleado en el tratamiento de linfoma cutáneo de células T), dasatinib (empleado en leucemia mieloide crónica y

leucemia linfoblástica aguda), nilotinib (leucemia mieloide crónica) y procarbazona (enfermedad de Hodgkin).

Los antineoplásicos orales incluidos en el estudio son:

Abiraterona

Capecitabina

Erlotinib

Gefitinib

Imatinib

Lapatinib

Sorafenib

Sunitinib

Temozolamida

Topotecan y

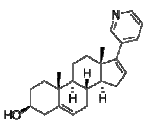
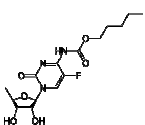

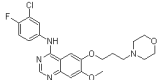
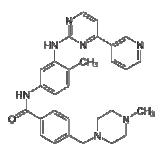

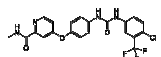
Vinorelbina

En la Tabla 17 se recoge la progresión por años en el número de pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales (AO) de dispensación hospitalaria.

<i>Dispensación antineoplásicos orales</i>	Nº de pacientes/Nº de dispensaciones				
	2008	2009	2010	2011	2012
	- /1.882	451/2.006	516/2.597	901/4.315	915/4.992

Tabla 17. Dispensación de antineoplásicos orales de dispensación hospitalaria 2008-2012.

En la Tabla 18 se describen los antineoplásicos orales incluidos en el estudio y sus características más relevantes, incluyendo el grupo terapéutico al cual pertenecen, el mecanismo de acción por el cual actúan y la indicación principal para la que son prescritos por el especialista.

FÁRMACO	GRUPO FARMACOTERAPEUTICO	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIÓN
<b>Abiraterona</b> 	Otros antagonistas de hormonas y sustancias relacionadas  ATC: L02BX	Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos en tejidos testiculares, suprarrenales y tejidos prostáticos tumorales	Cáncer de próstata metastático resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.
<b>Capecitabina</b> 	Antimetabolito  ATC: L01BC06	Antimetabolito análogo de purina	Cáncer de mama localmente avanzado o metastático, cáncer de colon (adyuvante), colo-rectal metastático, gástrico avanzado. Otros: vejiga, ORL
<b>Erlotinib</b> 	IPK (inhibidor de la proteinquinasa) ATC: L01XE03	Inhibidor tirosina quinasa y del receptor del factor de crecimiento epidérmico.	Cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastático y páncreas metastático. ORL
<b>Gefitinib</b> 	IPK ATC: L01XE02	Inhibidor tirosina quinasa.	Cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastático.
<b>Imatinib</b> 	IPK ATC: L01XX28	Inhibidor tirosina quinasa.	Leucemia mieloide y linfóide Philadelphia+. Síndrome mielodisplásico, hipereosinofílico, tumor gastrointestinal, algunos tipos de sarcoma.
<b>Lapatinib</b> 	IPK ATC: L01XE07	Inhibidor tirosina quinasa.	Cáncer de mama metastático Her-2 positivo.
<b>Sorafenib</b> 	IPK ATC: L01XE05	Inhibidor multiquinasa.	Hepatocarcinoma, y cáncer renal. Tiroides refractario a yodo radiactivo

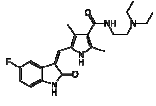
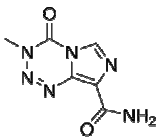
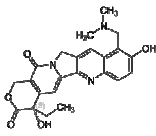
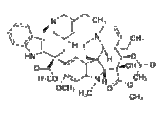
<b>Sunitinib</b> 	IPK ATC: L01XE04	Inhibidor tirosina quinasa y de receptores del factor de crecimiento.	Estroma gastrointestinal, carcinoma de células renales, tumores neuroendocrinos.
<b>Temozolamida</b> 	Agente alquilante ATC: L01AX03.	Alquilante en la posición O6 de la guanina.	Glioma (glioblastoma), metastasis cerebrales melanoma.
<b>Topotecan</b> 	Otros agentes antineoplásicos: ATC: L01XX17.	Inhibidor de la topoisomerasa-I.	Cáncer de ovario metastático, pulmón y cérvix.
<b>Vinorelbina</b> 	Alcaloides de la vinca ATC: L01CA04	Inhibe la polimerización de la tubulina.	Cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de mama avanzado

Tabla 18. Descripción de los antineoplásicos orales incluidos en el trabajo, indicando el grupo terapéutico al que pertenecen, mecanismo de acción e indicación. IPK: Inhibidor protein-quinasa; ATC: Código ATC.

## IV.4. DESARROLLO

### IV.4.1. Ámbito temporal

Todos los pacientes a los que se les había dispensado medicación antineoplásica oral desde el año 2008 (momento en que se informatizó la dispensación a pacientes externos, y por lo tanto, fecha a partir de la cual el servicio de farmacia del Hospital 12 de Octubre dispone de los datos registrados informáticamente) hasta Noviembre 2011. El estudio se realiza en pacientes que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión fijados para el estudio y anteriormente mencionados.

### IV.4.2. Bases de datos y hoja de recogida de datos

Los datos de cada paciente, obtenidos a partir de las historias clínicas oncológicas y recogidos en una base de datos creada en Excel para tal fin, se identificaron por su número de historia clínica asignándose un número de orden a cada uno con el fin de preservar su identidad. Los datos recogidos se trasladaron a la base de datos creada sobre el programa estadístico **SPSS** (*Statistical Package for Social Sciences*) para su posterior tratamiento.

SPSS es uno de los programas estadísticos más reconocidos teniendo en cuenta su capacidad para trabajar con grandes bases de datos (permite realizar análisis con 2 millones de registros y 250.000 variables) y sencillo para la mayoría de los análisis. Fue creado en 1968 por Norman H. Nie, C. Hadlai (Tex) Hull y Dale H. Bent. Entre 1969 y 1975 la Universidad de Chicago por medio de su *National Opinion Research Center* estuvo a cargo del desarrollo, distribución y venta del programa. A partir de 1975 corresponde a SPSS Inc.<sup>268</sup>

La base de datos empleada para la identificación de interacciones farmacológicas (IF) ha sido la herramienta de screening **Drug-Reax Micromedex**<sup>269</sup>, base de datos de medicamentos norteamericana cuyo editor es Thomson Healthcare (Micromedex). Presenta una herramienta (Drug-Reax) que permite la identificación de interacciones medicamento-medicamento, medicamento-alimento, medicamento-enfermedad, medicamento-alcohol, y medicamento-laboratorio, además de reacciones alérgicas previas. Incluye contraindicaciones y alertas en el uso de fármacos durante el embarazo y lactancia. Su actualización es continua, y es llevada a cabo por 400 profesionales reconocidos del ámbito sanitario. Micromedex es reconocida en el ámbito hospitalario como una de las principales fuentes de información acerca de medicamentos, tratamiento de enfermedades, sustancias



químicas en general, medioambiente, seguridad y salud ocupacional. Todos los documentos incluidos en la base de datos pasan por un ciclo regular de actualización, mientras nueva información es continuamente añadida, las referencias más antiguas se conservan para mantener una perspectiva histórica cuando así se requiere.

A continuación se describe brevemente la sistemática de búsqueda emplada:

En la página principal podemos distinguir distintas pestañas localizadas a lo largo de la parte superior de la pantalla (Main, Drugs, Toxicology, Disease, Labs, IV Compatibility, Interactions, Patient Education y Formulary and Handheld). (Figura 16)

**Main / Principal**



Figura 16. Página principal de la base de datos Micromedex.

Al hacer clic en cada pestaña, se despliega un menú de opciones que nos permite definir la búsqueda. En concreto, la pestaña “Interactions” permite acceder a herramientas de interacciones múltiples a través de 2 a 50 campos para introducir principios activos o para visualizar las IF que tiene un medicamento. (Figura 17)

**Interactions / Interacciones**



Figura 17. Pestaña de “Interactions” de Micromedex.

El/ los principios activos se introducen utilizando, en caso necesario, los filtros de búsqueda y alergias. Se selecciona la formulación específica cuando haya más de una opción. (Figura 18)

**Drug Interactions**

Type the drug name (brand or generic) in the search field. Select the drug and click the (Add) button.

**Enter search term:**

**Matching drug names: (500)**

- C & E
- C & M Caps-375
- C & Niacin
- C Ascorbate Plus
- C Complex (Ascorbic Acid)
- C Complex (Ascorbic Acid/Bioflavonoid/...
- C Rolla
- C-500 (Ascorbic Acid)
- C-500 (Ascorbic Acid/Calcium Carbonate...
- C-500 (Ascorbic Acid/Sodium)
- C-500-GR
- C-B Time 500

**Drugs to check:**

**Add Allergies**

Capitalized item with asterisk (\*) indicates allergy.

Figura 18. Campos que aparecen al seleccionar las pestaña "Interactions" de Micromedex.

Los resultados son desplegados de forma tabular, de acuerdo al tipo de interacción (medicamento-medicamento, medicamento-alimento, medicamento-etanol, medicamento-tabaco, medicamento-prueba de laboratorio, medicamento-embarazo, medicamento-lactancia, duplicación de principio activo y alergia). (Figura 19)

## Drug Interaction Results

← Modify Interactions

Print

Refine by: Drugs: All Severity: All Documentation: All Type: All

Jump To: DRUG-DRUG (1) | Ingredient Duplication (0) | ALLERGY (0) | FOOD (6) | ETHANOL (1) | LAB (0) | TOBACCO (1) | PREGNANCY (2) | LACTATION (2)














Drug-Drug Interactions (1)			
Drugs:	Severity:	Documentation:	Summary:
CAPECITABINE -- WARFARIN SODIUM	 Major	Excellent	Concurrent use of CAPECITABINE and WARFARIN may result in increased risk of bleeding.
Ingredient Duplication (None found)			
Drug-ALLERGY Interactions (None found)			
Drug-FOOD Interactions (6)			
Drugs:	Severity:	Documentation:	Summary:
WARFARIN SODIUM	 Major	Good	Concurrent use of WARFARIN and POMEGRANATE may result in increased warfarin plasma concentrations and increased risk of bleeding.
WARFARIN SODIUM	 Major	Good	Concurrent use of WARFARIN and CRANBERRY JUICE may result in an increased risk of bleeding.
WARFARIN SODIUM	 Moderate	Good	Concurrent use of WARFARIN and NONI JUICE may result in risk of acquiring warfarin resistance.
WARFARIN SODIUM	 Moderate	Good	Concurrent use of WARFARIN and HIGH-PROTEIN DIET may result in reduced warfarin anticoagulant effectiveness.
WARFARIN SODIUM	 Moderate	Excellent	Concurrent use of WARFARIN and VITAMIN K FOODS may result in altered anticoagulant effectiveness.
WARFARIN SODIUM	 Moderate	Good	Concurrent use of WARFARIN and ENTERAL NUTRITION may result in decreased PT/ INR response to warfarin and development of warfarin resistance.
Drug-ETHANOL Interactions (1)			
Drugs:	Severity:	Documentation:	Summary:
WARFARIN SODIUM	 Moderate	Fair	Concurrent use of ETHANOL and WARFARIN may result in increased or decreased international normalized ratio (INR) or prothrombin time.
Drug-LAB Interactions (None found)			
Drug-TOBACCO Interactions (1)			
Drugs:	Severity:	Documentation:	Summary:
WARFARIN SODIUM	 Moderate	Fair	Concurrent use of TOBACCO and WARFARIN may result in increased or decreased international normalized ratio (INR) or prothrombin time.
Drug-PREGNANCY Interactions (2)			
Drugs:	Severity:	Documentation:	Summary:
WARFARIN SODIUM	 Contraindicated	Unknown	Warfarin is rated as US FDA Category X. Studies, adequate well-controlled or observational, in animals or pregnant women have demonstrated positive evidence of fetal abnormalities. The use of the product is contraindicated in women who are or may become pregnant.
CAPECITABINE	 Major	Unknown	Capecitabine is rated as US FDA Category D. Studies, adequate well-controlled or observational, in pregnant women have demonstrated a risk to the fetus. However, the benefits of therapy may outweigh the potential risk.
Drug-LACTATION Interactions (2)			
Drugs:	Severity:	Documentation:	Summary:
CAPECITABINE	 Major	Unknown	Infant risk cannot be ruled out: Available evidence and/ or expert consensus is inconclusive or is inadequate for determining infant risk when Capecitabine is used during breast-feeding. Weigh the potential benefits of treatment against potential risks before prescribing Capecitabine during breast-feeding.
WARFARIN SODIUM	 Minor	Unknown	According to the American Academy of Pediatrics, Warfarin is compatible with breast-feeding.

Figura 19. Resultados de las interacciones farmacológicas detectadas por Micromedex entre capecitabina y warfarina

Micromedex clasifica las interacciones, en función del nivel de severidad de la interacción, y en función de la documentación en la que se basa para describir la interacción, así establece:

\*Nivel de severidad de la interacción:

-Contraindicado: El uso conjunto de los fármacos implicados en la interacción está contraindicado.

-Mayor: la interacción debe ser solucionada, o puede requerir intervención médica para minimizar o evitar efectos adversos serios.

-Moderada: La interacción puede depender de las condiciones del paciente o puede requerir un cambio en la terapia.

-Menor: La interacción podría tener efectos clínicos limitados. Las manifestaciones podrían incluir un aumento en la frecuencia o severidad de efectos adversos, pero generalmente no requiere un cambio en la terapia.

-Desconocida.

\*Documentación:

-Excelente: Estudios controlados han establecido claramente la existencia de la interacción.

-Buena: Documentación sólida sugiere la existencia de la interacción, pero estudios bien controlados no la incluyen.

-Aceptable: Documentación disponible es escasa, pero desde el punto de vista farmacológico, la sospecha de que haya interacción, existe. O existe buena documentación para fármacos farmacológicamente similares.

-Desconocida.

En caso de ausencia de datos, se recurrió a la **base de datos BOT** (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos).

BOT clasifica las interacciones en función de su nivel de severidad en:

Amplia evidencia/evitar

Evidencia menor/precaución

Casos aislados/teórica

Para la unificación con términos de la base de datos de Micromedex, se estableció la siguiente equivalencia de términos:

<u>BOT</u>	<u>MICROMEDEX (documentación)</u>
Amplia evidencia	excelente
Evidencia menor	buena
Casos aislados	aceptable

<u>BOT</u>	<u>MICROMEDEX (nivel de severidad)</u>
Evitar	contraindicada
	mayor
Precaución	moderada
Teórica	menor

### Hoja de recogida de datos

Se elaboraron hojas de recogida de datos para obtener los datos de los pacientes, de la medicación con la cual estaban en tratamiento, y de las interacciones farmacológicas detectadas en cada uno de ellos (Anexos 2 y 3).

### IV.4.3. Codificación de medicamentos para el análisis de grupos terapéuticos

Cada especialidad farmacéutica fue clasificada en función del grupo terapéutico al cual pertenecía según la clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC), según recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud<sup>270</sup>. La clasificación ATC es un sistema de codificación de sustancias farmacéuticas y medicamentos en cinco niveles con arreglo al sistema u órgano efector y al efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química de un fármaco.

A cada fármaco le corresponde un código ATC y éste se especifica en la ficha técnica del medicamento<sup>271</sup>. De esta manera, los fármacos fueron clasificados en los siguientes grupos, siguiendo el código mencionado, tal como aparece en la Tabla 19.

Nivel	Descripción																												
Nivel 1	<p>Anatómico: Órgano o sistema en el cual actúa el fármaco. Existen 14 grupos:</p> <table border="1"> <tr><td>A</td><td>A-SISTEMA DIGESTIVO Y METABOLISMO</td></tr> <tr><td>B</td><td>B-SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS</td></tr> <tr><td>C</td><td>C-SISTEMA CARDIOVASCULAR</td></tr> <tr><td>D</td><td>D-MEDICAMENTOS DERMATOLÓGICOS</td></tr> <tr><td>G</td><td>G-APARATO GENITOURINARIO Y HORMONAS SEXUALES</td></tr> <tr><td>H</td><td>H-PREPARADOS HORMONALES SISTÉMICOS, EXCL. HORMONAS SEXUALES</td></tr> <tr><td>J</td><td>J-ANTIINFECCIOSOS EN GENERAL PARA USO SISTÉMICO</td></tr> <tr><td>L</td><td>L-AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E IMUNOMODULADORES</td></tr> <tr><td>M</td><td>M-SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO</td></tr> <tr><td>N</td><td>N-SISTEMA NERVIOSO</td></tr> <tr><td>P</td><td>P-PRODUCTOS ANTIPARASITARIOS, INSECTICIDAS Y REPELENTES</td></tr> <tr><td>R</td><td>R-SISTEMA RESPIRATORIO</td></tr> <tr><td>S</td><td>S-ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS</td></tr> <tr><td>V</td><td>V-VARIOS</td></tr> </table>	A	A-SISTEMA DIGESTIVO Y METABOLISMO	B	B-SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS	C	C-SISTEMA CARDIOVASCULAR	D	D-MEDICAMENTOS DERMATOLÓGICOS	G	G-APARATO GENITOURINARIO Y HORMONAS SEXUALES	H	H-PREPARADOS HORMONALES SISTÉMICOS, EXCL. HORMONAS SEXUALES	J	J-ANTIINFECCIOSOS EN GENERAL PARA USO SISTÉMICO	L	L-AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E IMUNOMODULADORES	M	M-SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO	N	N-SISTEMA NERVIOSO	P	P-PRODUCTOS ANTIPARASITARIOS, INSECTICIDAS Y REPELENTES	R	R-SISTEMA RESPIRATORIO	S	S-ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS	V	V-VARIOS
A	A-SISTEMA DIGESTIVO Y METABOLISMO																												
B	B-SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS																												
C	C-SISTEMA CARDIOVASCULAR																												
D	D-MEDICAMENTOS DERMATOLÓGICOS																												
G	G-APARATO GENITOURINARIO Y HORMONAS SEXUALES																												
H	H-PREPARADOS HORMONALES SISTÉMICOS, EXCL. HORMONAS SEXUALES																												
J	J-ANTIINFECCIOSOS EN GENERAL PARA USO SISTÉMICO																												
L	L-AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E IMUNOMODULADORES																												
M	M-SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO																												
N	N-SISTEMA NERVIOSO																												
P	P-PRODUCTOS ANTIPARASITARIOS, INSECTICIDAS Y REPELENTES																												
R	R-SISTEMA RESPIRATORIO																												
S	S-ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS																												
V	V-VARIOS																												
Nivel 2	Subgrupo terapéutico, identificado por un número de dos cifras																												
Nivel 3	Subgrupo terapéutico o farmacológico, identificado por una letra del alfabeto																												
Nivel 4	Subgrupo terapéutico, farmacológico o químico, identificado por una letra del alfabeto																												
Nivel 5	Nombre del principio activo o de la asociación farmacológica, identificado por un número de dos cifras.																												

Tabla 19. Codificación de medicamentos para el análisis de grupos terapéuticos, código ATC.

## IV.5. VARIABLES A ESTUDIO

Las variables recogidas fueron agrupadas en relación con el paciente, con la enfermedad, con la terapia farmacológica y con las interacciones farmacológicas (anexo 1).

### IV.5.1. Relacionadas con el paciente

- \*Número de Historia Clínica
- \* Edad (años)
- \* Sexo (hombre o mujer)
- \* Alergias medicamentosas (en caso de presentarlas)
- \* Intolerancias medicamentosas

### IV.5.2. Relacionadas con la enfermedad

- \* Diagnóstico de cáncer:
  - digestivo (colon, colo-rectal, hepático, gástrico, gastro-intestinal)
  - pulmón
  - sistema nervioso central (SNC)
  - ginecológico (mama, ovario, cervix)
  - uro-genital: renal, próstata
  - otorrinolaringológico (ORL)
  - otros (neuroendocrino, melanoma, sarcoma)
  - tiroides
  - tumores de origen desconocido (TOD)
  
- \* Presencia de metástasis (si/no). En función de la definición establecida por el *National Cancer Institute* de Estados Unidos, se consideraron metastásicos aquellos pacientes cuyo cáncer se ha diseminado de su lugar de origen a otras partes del cuerpo y que, por tanto, tiene el mismo tipo de células cancerosas que el cáncer original o primario.<sup>272</sup>

### IV.5.3. Relacionadas con la terapia de cada paciente

- \* Número de fármacos prescritos por paciente

- \* Se registraron todos los fármacos que tenían prescritos los pacientes por principio activo.
- \* Detección de PRM y RNM

Se recogen todos aquellos fármacos que estaban tomando los pacientes en el momento de la primera prescripción del AO, o en los 3 meses siguientes. Posteriormente se clasificaron en función del código ATC, para poder realizar el análisis tal como se ha explicado anteriormente.

#### **IV.5.4. Relacionadas con las interacciones**

- \* Existencia de interacción entre los medicamentos que tiene prescritos (si/no)
- \* Número de interacciones detectadas entre los principios activos.
- \* Principio activos entre los que existe interacción
- \* Consecuencia de la interacción en el paciente
- \* Naturaleza de la interacción, pudiendo clasificarse en
  - farmacocinética
  - farmacodinámica
  - mecanismo desconocido.
- \* Subtipo de interacción: clasificación en subtipos de la siguiente manera:
  - Farmacocinéticas: absorción, distribución, metabolismo, eliminación
  - Farmacodinámicas: agonismo, antagonismo, mediada por electrolitos, toxicidad.
- \* Nivel de severidad de la interacción, pudiendo ser:
  - contraindicado
  - mayor
  - moderada
  - menor
  - desconocida.
- \* Documentación:
  - excelente
  - buena
  - aceptable
  - desconocida.

## IV.6. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### IV.6.1. Evaluación de las interacciones y selección de fuentes

En la práctica clínica diaria, es necesario que el profesional conozca los principios básicos de las IF así como las fuentes de información que pueden ser útiles y de calidad para consultar la evidencia. No sólo es importante encontrar la información necesaria, sino saber seleccionar la más relevante y de mayor calidad.<sup>273</sup>

Recientemente Haynes<sup>274</sup> ha propuesto un nuevo modelo de clasificación denominado modelo de las “5S” que con una estructura piramidal, clasifica las fuentes de información cualitativa y cuantitativamente. Así, en la base de la pirámide se incluyen los artículos originales o estudios (antiguas fuentes primarias) y en la parte superior los denominados sistemas inteligentes o informatizados para la toma de decisiones, que responden a preguntas clínicas con información analizada, sistematizada y sintetizada según la metodología de la medicina basada en la evidencia. (Figura 20)

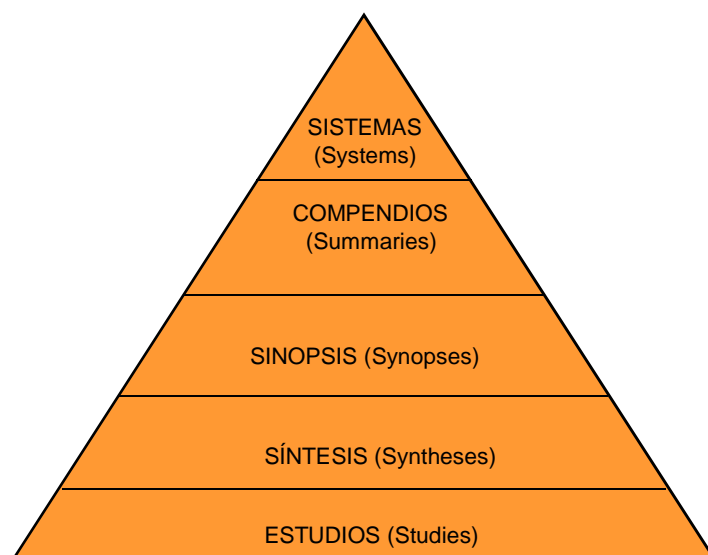


Figura 20. Pirámide de Haynes<sup>275</sup>. Clasificación de las fuentes de información.

Este modelo es el más avanzado y aceptado para la clasificación de fuentes de información en cualquier área de conocimiento de la biomedicina.



A continuación, se describen cada uno de sus niveles:

- El primer eslabón “Estudios” incluye recursos que indexan los artículos biomédicos originales, como por ejemplo: PubMed, PubMed Clinical Queries, CINALH, EMBASE y OVID.
- El eslabón “Síntesis” incluye recursos en los que se indexan y publican revisiones sistemáticas como la librería Cochrane Plus, Guías de práctica clínica y boletines e informes de evaluación de medicamentos realizados por comunidades autónomas y Hospitales, Agencias Reguladoras (informes de la FDA por ejemplo).
- En “Sinopsis” se incluyen resúmenes estructurados de artículos originales: BMJUPDATES, EVIDENCE-BASED MEDICINE, BANDOLIER y otras.
- El apartado de “Sumarios” incluye revisiones sistemáticas y resúmenes colectivos de varios estudios sobre una patología o tratamiento, con recomendaciones para la ayuda en la toma de decisiones, que constituyen básicamente las que se clasificaban de forma clásica como fuentes secundarias de medicina basada en pruebas, destacando: UPTODATE, DYNAMED, TRIPDATABASE.
- Finalmente, en “Sistemas” se incluyen programas inteligentes para la toma de decisiones, como bases de datos que resuelven cuestiones clínicas realizadas activamente por el usuario, sistemas de prescripción electrónica, chequeo de la prescripción y sistemas de ayuda vinculados a la historia electrónica. Como ejemplo: ATTRACK, FISTERRA preguntas clínicas, MICROMEDEX, PREVID preguntas basadas en la evidencia, BOT PLUS y otras.<sup>275</sup>

Cada nivel contiene mayor volumen de información y su utilización es más compleja, por lo que en el proceso de búsqueda se debería comenzar por el nivel superior, bajando de nivel progresivamente según las necesidades o disponibilidad.<sup>276,277</sup>

Tras conocer las distintas fuentes de información, siguiendo el protocolo establecido por Haynes, se seleccionaron las fuentes de información y bases de datos sobre IF en función de las recomendaciones que se indican, que nos ha permitido trabajar con aquellas de mayor calidad para el estudio, como son:

1. Debido a la constante aparición de IF, la actualización debe ser continua, para poder localizar incluso las IF de los nuevos principios activos que se comercializan. Debe constar claramente la fecha de última actualización, sobre todo en los recursos electrónicos.
2. Debe incluir monografías de la IF, en las que se comente el mecanismo, con recomendaciones explícitas y adaptadas a la práctica clínica, indicando el grado de relevancia clínica y el nivel de evidencia, con la bibliografía que justifica la IF (fuentes primarias).
3. Debido a la utilización por parte de la población de las medicinas alternativas y la fitoterapia, se debe de incluir en su contenido las IF con plantas medicinales.
4. Es conveniente que la base de datos esté basada en alguna fuente terciaria de referencia, pertenezca a alguna organización sanitaria o que los editores y autores sean profesionales de prestigio

en este área de conocimiento. Los avales y acreditaciones realizados por organismos de prestigio en biomedicina y salud también pueden ser útiles para avalar el contenido.

5. No debe incluir ni un exceso ni un defecto de IF, para evitar tanto los falsos positivos como los falsos negativos. Es fundamental que, como mínimo, se incluyan las de la ficha técnica, que son las que legalmente deben conocerse.

6. El contenido debe ser independiente, sin influencias comerciales.

7. En las fuentes de información electrónicas, es conveniente que, a parte de la base de datos de IF, se incluyan tablas resumen de las IF más prevalentes, noticias de las últimas IF, documentos en formato pdf, que permitan su descarga. Si se incluye una versión reducida para dispositivos móviles, también es un criterio de calidad.

8. El coste al acceso debe ser razonable, considerando que hay fuentes de información gratuitas que pueden ser útiles.

9. Si se incluye un sistema inteligente de chequeo de la prescripción, incrementa aun más su calidad, ya que permite conocer todas las IF de la prescripción global del paciente de forma automática.<sup>278</sup>

#### **IV.6.2. Detección de las interacciones farmacológicas**

Tras conocer las distintas fuentes de información, tal como establece la clasificación de Haynes, y a partir de las recomendaciones citadas anteriormente, se estableció una metodología para detectar las IF en la población de estudio, que se describe a continuación:

Se definió como IF la posible existencia de cualquier modificación cualitativa o cuantitativa del efecto de un medicamento debido a coadministración de otro.

Para la detección de las potenciales IF se seleccionó la base de datos norteamericana Drug-Reax System®, Micromedex Health Care. En el caso de medicamentos no comercializados en EEUU se utilizó la aplicación informática BOT del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España.

Se revisaron las interacciones potenciales entre los medicamentos utilizados por cada paciente y se clasificó según su relevancia clínica estimada.

Una vez determinados los mecanismos de interacción farmacológica mediante las bases de datos mencionadas, se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE a fin de afianzar los resultados obtenidos.

En caso de ser necesaria alguna confirmación sobre la relevancia clínica de las IF se consultó el libro de texto *Drug Interactions Analysis and Management*.<sup>279</sup>

El análisis de las interacciones se dividió en dos partes: Una primera (la principal y más amplia) en la que se estudian las interacciones de los antineoplásicos orales con el resto de medicación (AO-fármaco no antineoplásico), y una segunda parte en la cual se lleva a cabo una descripción de todas las interacciones detectadas en la población de estudio, incluidas aquellas que tienen lugar entre el resto de medicación no antineoplásica (fármaco no antineoplásico-fármaco no antineoplásico). De esta manera, queda analizada de forma global la terapia de cada paciente.

#### **IV.6.3. Interacciones farmacológicas de antineoplásicos orales de dispensación hospitalaria incluidos en el estudio**

Dada las características de los pacientes oncológicos y de dispensación, el farmacéutico de hospital se convierte en un importante referente para el paciente en tratamiento con antineoplásicos vía oral, de manera que es de especial relevancia que conozca las interacciones farmacológicas de estos medicamentos favoreciendo así la eficacia del tratamiento.

A continuación, se describen las principales interacciones medicamentosas de los fármacos AO incluidos en el estudio, basándose en las fichas técnicas de cada uno de ellos y en los últimos trabajos publicados.

Todo ello queda resumido en la Tabla 20.

##### **Abiraterona**

- Fármaco inhibidor de la biosíntesis de andrógenos en tejidos testiculares, suprarrenales y tejidos prostáticos tumorales. Se emplea principalmente en cáncer de próstata resistente a la castración, en hombres cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basada en docetaxel.
- Interacciona con medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6. Algunos ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2D6 son metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecainida, codeína, oxycodona y tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren el CYP2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos).
- Con dextrometorfano (sustrato de CYP2D6), aumenta el AUC tanto de este último como de su metabolito activo.
- Según los datos obtenidos *in vitro*, abiraterona es un inhibidor del citocromo hepático CYP2C8. Entre los ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2C8 se incluyen paclitaxel y replaglinida.
- Según los datos obtenidos *in vitro*, abiraterona es un sustrato del CYP3A4. Los efectos de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, nefazodona,

saquinavir, telitromicina, ritonavir, indinavir, nelfinavir, voriconazol) o inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) en la farmacocinética de abiraterona no se han evaluado *in vivo*.

### Capecitabina

- Fármaco antimetabolito análogo de purina, empleado principalmente en cáncer de mama localmente avanzado o metastático y cáncer de colon (adyuvante) y colo-rectal metastático. También se ha empleado en el tratamiento de cáncer de vejiga y ORL.
- Interacciona con anticoagulantes cumarínicos y warfarina.
- Al administrarse con fenitoína provoca un incremento de la concentración plasmática (Cp) de fenitoína.
- El ácido polínico presenta efecto sobre la farmacodinamia de capecitabina.
- Los antiácidos como el hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio interaccionan aumentando la Cp de capecitabina y de sus metabolitos.
- El alopurinol interacciona disminuyendo la eficacia de 5-FU.
- Interacciona con inductores e inhibidores de citocromo P-450, en concreto, inhibe el isoenzima 2C9.
- No presenta efecto sobre las isoenzimas 1A2 y 3A4.

### Erlotinib

- Fármaco inhibidor de tirosina quinasa y del receptor del factor de crecimiento epidérmico empleado principalmente en cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastático, páncreas metastático y en algunos casos de cáncer de ORL.
- Interacciona con inductores del CYP3A4 como la dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, hierba de San Juan, y con fármacos inhibidores como ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina o zumo de pomelo.
- Interacciona también con fármacos metabolizados por el citocromo CYP1A2 como fluvoxamina.
- Puede producir hemorragias y aumentar el índice internacional normalizado (INR) cuando se administra junto con warfarina, y puede aumentar el riesgo de rabdomiolisis administrado con estatinas.
- Los Inhibidores de la P-glicoproteína, como ciclosporina y verapamilo, alteran su distribución y eliminación.
- De especial relevancia por alterar su solubilidad y biodisponibilidad es la interacción con medicamentos que alteran el pH del tracto gastro-intestinal superior como los inhibidores de la bomba de protones y antagonistas-H<sub>2</sub>.

**Gefitinib**

- Fármaco inhibidor de tirosina quinasa empleado en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastático.
- Los inductores e inhibidores del CYP3A4 alteran las concentraciones plasmáticas de gefitinib.
- Los medicamentos que elevan el pH gástrico reducen su biodisponibilidad.
- Admisitrado con warfarina se eleva el Índice Internacional Normalizado (INR) y aumenta el riesgo de hemorragia y hematuria.
- Interacciona con vinorelbina, con la cual aumenta el riesgo de mielotoxicidad, especialmente de neutropenia.

**Imatinib**

- Fármaco inhibidor de tirosina quinasa empleado en el tratamiento de tumores gastrointestinales y algunos sarcomas, además de patologías hematológicas.
- Interacciona con inhibidores e inductores de CYP3A4 y con sustratos del mismo, como estatinas, ciclosporina, pimozida, triazolo-benzodiazepinas, dihidropiridinas, bloqueantes de los canales de calcio, hipérico, *Panax Ginseng*, domperidona y fosaprepitant.
- Actúa como inhibidor del metabolismo de metoprolol y de paracetamol.
- Inhibe la concentración plasmática de levotiroxina en pacientes tiroidectomizados por un mecanismo todavía desconocido.
- Amlodipino aumenta los niveles plasmáticos de imatinib (mecanismo desconocido).
- De especial relevancia es la interacción con warfarina (se aconseja sustituir por heparina de bajo peso molecular) debido al riesgo de hemorragias.

**Lapatinib**

- Fármaco inhibidor de tirosina quinasa empleado en el cáncer de mama metastático HER2 positivo.
- Interacciona con inductores e inhibidores de CYP3A4 y sus sustratos (cisaprida, pimozida y quinidina, carbamazepina, ketoconazol, domperidona, dexametasona).
- Interacciona con sustratos de CYP2C8, como la repaglinida.
- Hay que tener especial precaución con las interacciones que ocurren entre lapatinib e inductores e inhibidores de las proteínas de transporte (glicoproteína P) y con fármacos que aumentan el pH gástrico, disminuyendo su solubilidad y absorción.
- Lapatinib aumenta un 80% el área bajo la curva (AUC) de digoxina.

**Sorafenib**

- Fármaco que actúa como inhibidor multiquinasa en hepatocarcinoma y cáncer renal principalmente.

- Interacciona con inductores de la actividad CYP3A4 y/o glucuronización.
- Interacciona con fármacos antiácidos. En este caso, hay que tener en cuenta que la solubilidad de sorafenib disminuye a pH elevado.
- Interacciona también con sustratos de CYP2C9 y de CYP2B6, como bupropion, ciclofosfamida, efavirenz, ifosfamida, metadona, y CYP2C8, como son el paclitaxel y la repaglinida.
- Administrado con domperidona, aumenta el intervalo QT siendo necesaria la monitorización cardíaca.
- Administrado con warfarina es necesario controlar regularmente el INR, debido al riesgo de hemorragias.

### **Sunitinib**

- Fármaco inhibidor de tirosina quinasa y de receptores del factor de crecimiento empleado en el tratamiento de estroma gastrointestinal, carcinoma de células renales y algunos tumores neuroendocrinos.
- Interacciona con inhibidores e inductores potentes del CYP3A4 al igual que ocurre con otros fármacos inhibidores de tirosin quinasa.
- Administrado con inhibidores enzimáticos como ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina o zumo de pomelo, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas.
- Su administración con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo "Hierba de San Juan") puede reducir las concentraciones de sunitinib.

### **Temozolamida**

- Fármaco que actúa como alquilante de la guanina, empleado en tumores del SNC como gliomas y metástasis cerebrales de otros tumores.
- De forma general afecta poco a la farmacocinética de otros medicamentos, ya que no experimenta metabolismo hepático y muestra una baja unión a proteínas.
- Cabe destacar que el ácido valproico disminuye su aclaración.
- En combinación con otros agentes mielosupresores puede aumentar la probabilidad de mielosupresión.

### **Topotecan**

- Fármaco que actúa como inhibidor de la enzima topoisomerasa I. Empleado en el tratamiento de cáncer de ovario metastático, pulmón y cervix.
- Los inhibidores de glicoproteína P como por ejemplo la ciclosporina A, aumentan la exposición a topotecan.

- Con otros medicamentos quimioterápicos, puede requerirse una reducción en la dosis de cada medicamento para mejorar la tolerancia (excepto con platinos).
- Junto con cisplatino existe riesgo de mielosupresión.

### **Vinorelbina**

- La vinorelbina es un alcaloide de la vinca que inhibe la polimerización de la tubulina. Se emplea principalmente en cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de mama avanzado.
- Con inductores e inhibidores de CYP3A4 y de glicoproteína P como claritromicina, itraconazol, voriconazol o fluconazol se ocasionan variaciones en la concentración plasmática de vinorelbina.
- Disminuye la absorción gastrointestinal de fenitoína, produciendo riesgo de exacerbación de las convulsiones. Puede aumentar el riesgo de toxicidad o de reducción de la eficacia de la vinorelbina, debido a un aumento del metabolismo hepático por la fenitoína.
- Con itraconazol es destacable el aumento de neurotoxicidad.
- Con cisplatino puede producir granulocitopenia por mecanismo desconocido.
- Junto con gefitinib interacciona pudiendo producir mielodepresión por un mecanismo desconocido, y con ciclosporina y tacrólimus excesiva inmunosupresión con riesgo de linfoproliferación.

Así pues, como podemos apreciar, las IF que tienen lugar entre los AO y los inductores e inhibidores enzimáticos son de especial frecuencia y relevancia, sobre todo las que ocurren a nivel del CYP3A4. Habrá que tener en cuenta algunos fármacos como por ejemplo dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *hypericum perforatum* (hierba de San Juan) que actúan como inductores, y otros que actúan como inhibidores, tales como ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina o zumo de pomelo. Las IF ocasionadas son de especial relevancia debido a la capacidad de aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas del AO y, por lo tanto, alterar su eficacia terapéutica.

Otras IF también frecuentes y relevantes con los AO son las que ocurren con fármacos anticoagulantes y fármacos antiácidos, que pueden alterar también la eficacia terapéutica de los AO.

FÁRMACO	INTERACCIONES	Referencias bibliográficas
Abiraterona	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6.</li> <li>-Dextrometorfano (sustrato de CYP2D6), aumenta el AUC tanto de este último como de su metabolito activo.</li> <li>-In Vitro es un inhibidor de CYP2C8 y sustrato del CYP3A4.</li> </ul>	74
Capecitabina	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Anticoagulantes cumarínicos, warfarina</li> <li>-Fenitoína: incremento de la Cp de fenitoína</li> <li>-Ácido fólico: efecto sobre la farmacodinamia de capecitabina</li> <li>-Antiácidos como el hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio aumenta la Cp de capecitabina y de uno de sus metabolitos</li> <li>-Alopurinol: disminuye la eficacia de 5-FU.</li> <li>-Inductores e inhibidores de citocromo P-450: capecitabina inhibe el isoenzima 2C9.</li> </ul>	15,70,73,118,147,280,281,282, 283,284,285
Erlotinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Inductores e inhibidores de CYP3A4</li> <li>-Interacción con fármacos metabolizados por el CYP1A2 como fluvoxamina.</li> <li>-Warfarina: aumenta el INR, provoca hemorragias.</li> <li>-Estatinas: rabdomiolisis.</li> <li>-Inhibidores de la P-glicoproteína, como ciclosporina y verapamilo, alteran su distribución y eliminación.</li> <li>-Medicamentos que alteran el pH del tracto gastro-intestinal superior alteran su solubilidad y biodisponibilidad.</li> </ul>	73,118,286, 286,287
Gefitinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Inductores e inhibidores del CYP3A4.</li> <li>-Los medicamentos que elevan el pH gástrico reducen la biodisponibilidad.</li> <li>-Warfarina se eleva el INR (riesgo de hemorragia y hematuria).</li> <li>-Vinorelbina: aumenta el riesgo de mielotoxicidad.</li> </ul>	73,118,288, 289, 290,286
Imatinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Inhibidores e inductores de CYP3A4 y con sustratos del mismo,</li> <li>-Inhibidor del metabolismo de metoprolol y de paracetamol.</li> <li>-Inhibe la Cp de levotiroxina en pacientes tiroidectomizados.</li> <li>-Amlodipino: aumenta la Cp de imatinib.</li> <li>-Warfarina: aumenta el riesgo de hemorragias</li> </ul>	73,190,291, 292, 293,294,295,296, 297,298,299
Lapatinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Inductores e inhibidores de CYP3A4 y sus sustratos</li> <li>-sustratos de CYP2C8 (repaglinida).</li> <li>-Inductores e inhibidores de las proteínas de transporte (glicoproteína P).</li> <li>-Fármacos que aumentan el pH gástrico, disminuyen su solubilidad y absorción.</li> <li>-Aumenta un 80% el AUC de digoxina.</li> </ul>	300, 301, 302
Sorafenib	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Inductores de la actividad CYP3A4 y/o glucuronización</li> </ul>	73,303



	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Fármacos antiácidos: La solubilidad disminuye a pH elevado.</li> <li>-Sustratos de CYP2C9, CYP2B6 y CYP2C8.</li> <li>-Domperidona: aumenta intervalo QT</li> <li>- Warfarina: es necesario controlar el INR.</li> </ul>	
Sunitinib	-Inhibidores e inductores potentes del CYP3A4.	73,304
Temozolamida	<ul style="list-style-type: none"> <li>-No experimenta metabolismo hepático y muestra una baja unión a proteínas.</li> <li>-Ácido valproico: disminuye su aclaramiento.</li> </ul>	73,286,305
Topotecan	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Inhibidores de glicoproteína P (ciclosporina A) aumentan la exposición a topotecan.</li> <li>-Con otros medicamentos quimioterápicos, puede requerirse una reducción en la dosis de cada medicamento para mejorar la tolerancia (excepto con platinos).</li> <li>-Cisplatino: mielosupresión</li> </ul>	306, 307
Vinorelbina	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Inductores e inhibidores de CYP3A4 y de glicoproteína P.</li> <li>-Fenitoína: disminuye la absorción gastrointestinal de fenitoína y reducción de la eficacia de la vinorelbina (aumento del metabolismo hepático por la fenitoína).</li> <li>-Itraconazol: aumento de neurotoxicidad.</li> <li>-Cisplatino: granulocitopenia (mecanismo desconocido)</li> <li>-Gefitinib: mielodepresión (mecanismo desconocido)</li> <li>-Ciclosporina, Tacrolimus: excesiva inmunosupresión con riesgo de linfoproliferación.</li> </ul>	291,308, 309, 310, 311,312,313,314

Tabla 20. Descripción de las interacciones de los antineoplásicos orales objetos de este estudio. Cp: concentración plasmática; INR: Índice internacional normalizado.

#### IV.6.4. Análisis global de las interacciones farmacológicas

En la realización del trabajo se ha prestado también especial atención a las interacciones farmacológicas del resto de la medicación que el paciente tiene instaurada. Muchas de las IF detectadas durante este estudio, han sido IF en la cuales no estaban implicados los AO, sino el resto de medicación no antineoplásica (fármaco no AO-fármaco no AO).

Con el objetivo de tener una visión más general de todas las IF (las que tenían lugar con AO y aquellas en las que no intervenían los AO), se siguió el mismo esquema de actuación que el descrito anteriormente en el apartado IV.6.2.

## **IV.7. FACTORES ASOCIADOS A LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS CON FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS**

Como parte final del estudio, se realizó un análisis de los posibles factores que podían intervenir en el desarrollo de IF con AO. Con este objetivo, se analizaron los siguientes parámetros:

- tipo de tumor (ORL, pulmón, digestivo, ginecológico, uro-genital, SNC, otros, tiroides, TOD)
- enfermedad avanzada (metástasis si o no)
- número de fármacos
- sexo
- edad

Estos factores se analizaron en relación a:

- la presencia de IF con AO
- tipo de IF (farmacocinética, farmacodinámica, mecanismo desconocido)
- nivel de severidad (contraindicado, mayor, moderada, menor)

El análisis estadístico de los datos se ha realizado empleando el programa SPSS. Se determinó el valor de p con el objetivo de relacionar los distintos factores mencionados con la presencia de IF con el AO, para determinar si éstos constituían o no factores de riesgo.

## IV.8. ANÁLISIS DE DATOS

A partir del programa estadístico SPSS 17.0 para Windows se realizó el análisis siguiendo la siguiente estructura:

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de la muestra de estudio calculando frecuencias absolutas y porcentaje para las variables cualitativas (sexo, alergias e intolerancias, diagnóstico de cáncer, presencia de metástasis, principios activos prescritos, existencia de IF, principios activos entre los que existe interacción, consecuencia y naturaleza de la interacción, subtipo de IF, nivel de severidad de la IF, documentación de la IF, PRM y RNM detectados en la población). Las variables numéricas o cuantitativas (edad, número de fármacos prescritos por paciente, número de IF detectadas entre los principios activos de cada uno de los pacientes) se describieron mediante sus medidas de tendencia central, media o mediana, acompañadas de las medidas de dispersión.

El estudio de asociación entre variables cualitativas se realizó mediante el test de la chi cuadrado de Pearson o el test exact de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5.

En el caso de variables ordinales se contrastó la hipótesis de tendencia lineal de proporciones mediante el test de Mantel-Haenszel.

En caso de cumplir la normalidad, test de Kolmogorov-Smirnov, la relación entre variables cualitativas y variables cuantitativas se estudio mediante el t-test, dos grupos, o el análisis de la varianza (ANOVA), más de dos grupos, usándose la corrección de Bonferroni para estudiar las comparaciones dos a dos. En caso contrario, se utilizó el test no paramétrico de Wilcoxon para comparar dos grupos y el test no paramétrico de Kruskal-Wallis, para más de dos grupos.

Se tomó como valor estadísticamente significativo  $p < 0,05$ .

## IV.9. PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS Y RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN

Se llevó a cabo la detección de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos Asociados a la Medicación (RNM) en la población de estudio, prestando especial atención a la recogida de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en cada paciente.

Los PRM y RNM se clasificaron según el “Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos y Resultados Negativos Asociados a la Medicación”<sup>251</sup>. En este Tercer Consenso se asume que los PRM son parte del proceso y causa de los RNM. De esta forma se define PRM como “aquella situación que en el proceso de uso de medicamentos causa o puede causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación”.

Paralelamente, RNM es “la consecuencia sobre la salud del paciente asociada al uso o fallo en el uso del medicamento no adecuada al objetivo de la farmacoterapia”.

De igual manera, se entiende por sospecha de RNM a la “situación en la que el paciente está en riesgo de sufrir un problema asociado al uso de medicamentos, generalmente por la existencia de uno o más PRM, a los que podemos considerar factores de riesgo de ese RNM”. Se propone un listado de PRM, que no es exhaustivo ni excluyente y que se recoge en la Tabla 21.<sup>315</sup>

<b>Problemas relacionados con medicamentos (PRM)</b>
<i>Administración Errónea del Medicamento</i>
<i>Características Personales</i>
<i>Conservación Inadecuada</i>
<i>Contraindicación</i>
<i>Dosis, pauta y/o duración no adecuada</i>
<i>Duplicidad</i>
<i>Errores en la dispensación</i>
<i>Errores en la prescripción</i>
<i>Incumplimiento</i>
<i>Interacciones</i>
<i>Otros problemas de salud que afectan al tratamiento</i>
<i>Probabilidad de efectos adversos</i>
<i>Problema de salud insuficientemente tratado</i>
<i>Otros</i>

Tabla 21. Listado de Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM)

Se propone una clasificación para los RNM en función de que el medicamento a utilizar sea necesario, efectivo y seguro. Así los RNM se clasifican en tres categorías que hacen referencia a lo anteriormente descrito. En cada categoría se incluyen dos subcategorías, en donde se puede observar que se ha

eliminado la nomenclatura adoptada en anteriores consensos donde cada PRM iba acompañado de un número:

- **RNM de necesidad:**

- Problema de salud no tratado:** El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una mediación que necesita.

- Efecto de medicamento innecesario:** El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.

- **RNM de efectividad:**

- Inefectividad no cuantitativa:** El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la mediación.

- Inefectividad cuantitativa:** El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.

- **RNM de seguridad:**

- Inseguridad cuantitativa:** el paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

- Inseguridad no cuantitativa:** el paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.

# ***Resultados***



## V. RESULTADOS

### V.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

#### V.1.1. Descripción general

El número de pacientes incluidos en el estudio ha sido de 614, con edades comprendidas entre 91 y 22 años. La media de edad fue de 63,46 años (63,6 en el grupo de los hombres, y 63,2 en el de mujeres), siendo un 59,7% (367 pacientes) de sexo masculino, frente a un 40,3% (247 pacientes) de sexo femenino.

El estudio de los datos obtenidos sobre la presencia de alergias o intolerancias medicamentosas en la población de estudio, revela que el 14,66 % de los pacientes (11,17% de los hombres y 19,84% de las mujeres) eran alérgicos o presentaban intolerancia a algún medicamento. (Tabla 22)

Población de estudio	Número de pacientes	Porcentaje (%)	Rango edad (años)	Edad media (años)	Pacientes alérgicos o intolerantes a fármacos	
					N	%
Hombres	367	59,7	25-91	63,6	41	11,17%
Mujeres	247	40,3	22-91	63,2	49	19,84%
Total	614	100	22-91	63,46	90	14,66 %

Tabla 22. Descripción general de la población de estudio.

Las alergias e intolerancias descritas en la población en estudio aparecen en la Tabla 23, recogidas por orden alfabético. Tal como puede apreciarse, son de origen diverso, siendo las más frecuentes las relacionadas con antibióticos betalactámicos, dipironas y yodo y contrastes yodados. (Tabla 23)



ALERGIAS/INTOLERANCIAS	Número de pacientes	ALERGIAS/INTOLERANCIAS	Número de pacientes
Ácido acetil salicílico	3	Fenitoina	2
Ácido clavulánico	1	Gemfibrocilo y codeína	1
Ácido fólico	1	IECAS	1
Ácido tranexámico	2	Intolerancia AINES	1
AINES	2	Intolerancia capecitabina	1
AINES, tetraciclinas, contrastes yodados	1	Intolerancia propranolol	1
Aminoglucósidos y ciprofloxacino	1	Intolerancia adolonta y alergia a paracetamol	1
Betalactámicos	26	Látex	1
Betalactámicos y estreptomycinas	2	Levetiracetam	1
Betalactámicos y metamizol	1	Novocaína	1
Betalactámicos y metoclopramida	1	Sulfamidas	3
Betalactámicos y sulfamidas	2	Sulfamidas y vitamina B	1
Carboplatino	1	Tramadol	1
Ciprofloxacino	1	Paracetamol	1
Cloranfenicol y quinolonas	1	Pirazonas, buscapina y quinolonas	1
Dexclorfeniramina	1	Pirazonas y látex	1
Dipironas	13	Oxaliplatino	2
Dipironas y diclofenaco	1	Taxol y carboplatino	1
Enalapril e hidroclorotiazida	1	Tetraciclinas	3
Estreptomicina	1	Yodo y contrastes yodados	11
Enalapril, diltiazem, simvastatina, metamizol, levofloxacino, clavulánico, carbocisteína	1		

Tabla 23. Descripción de las alergias e intolerancias medicamentosas en la población en estudio.  
 AINES: antiinflamatorios no esteroideos; IECAS: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

### V.1.2. Características de la población en estudio en relación con la enfermedad

En la Tabla 24 se describen los diagnósticos de cáncer de los pacientes por orden de prevalencia, así como la clasificación por sexo en cada uno de los diagnósticos, representando los datos en porcentaje y en número de pacientes. Podemos observar que los tumores más frecuentes en la muestra de estudio son los tumores digestivos (34,04% de la población total), seguidos de aquellos de pulmón (26,71%) y del sistema nervioso central (SNC) (12,54%). Los tumores menos frecuentes han sido aquellos de origen desconocido (TOD) y de tiroides (0,98% y 1,30% respectivamente).

Como podemos observar en la tabla mencionada, la mayoría de los tumores fueron diagnosticados en la población constituida por hombres, excepto los de tipo ginecológico (cáncer de mama y ovario) que son exclusivos de la población femenina, y el cáncer de tiroides, que está distribuido de forma uniforme en la población en estudio.

A lo largo del estudio no se perdió ningún paciente, ni tuvo que ser excluido ninguno de ellos.

Diagnóstico de neoplasia	Pacientes totales		Hombres		Mujeres	
	Número de pacientes	Porcentaje (%)	Número de pacientes	Porcentaje (%)	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Digestivo	209	34,04	126	60,29	83	39,71
Pulmón	164	26,71	123	75,00	41	25,00
SNC	77	12,54	48	62,34	29	37,66
Ginecológicos	57	9,28	-	-	57	100
Uro-genital	49	7,98	32	65,31	17	34,69
ORL	25	4,07	18	72,00	7	28,00
Miscelánea	19	3,09	10	52,63	9	47,37
Tiroides	8	1,30	4	50,00	4	50,00
TOD	6	0,98	6	100,00	-	-

Tabla 24. Neoplasias diagnosticadas en la población de estudio y clasificación por sexos. SNC: sistema nervioso central; ORL: otorrinolaringológico; TOD: tumores de origen desconocido.

En la Tabla 25, podemos observar las características de la población en estudio en relación a las alergias e intolerancias a fármacos detectadas en los pacientes incluidos en cada grupo, así como su clasificación por sexos. Como puede apreciarse, el porcentaje más alto de pacientes alérgicos o intolerantes corresponde al grupo con otros tumores o grupo “miscelánea”. En él, de los 19 pacientes, 5 (26,31%) eran alérgicos o intolerantes a algún medicamento; de ellos, 2 eran hombres, y 3 mujeres (40% de la población con otros tumores eran hombres y 60% mujeres). El 24,4% de los pacientes con tumores uro-genitales eran alérgicos o intolerantes a algún fármaco (el 60% hombres y el 40% mujeres), el 17,22% de los pacientes con tumores digestivos (44,44% hombres y 55,56% mujeres), el 16,88% de los pacientes con tumores del SNC (46,15% hombres y 53,85 mujeres), y el 15,79% de las pacientes con tumores ginecológicos.

No se detectó ningún paciente alérgico o intolerante en la población con cáncer de tiroides y TOD.

Diagnóstico de neoplasia	Número de pacientes totales	Pacientes totales Alérgicos/intolerantes		Hombres Alérgicos/intolerantes		Mujeres Alérgicos/intolerantes	
		Número de pacientes	Porcentaje (%)	Número de pacientes	Porcentaje (%)	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Digestivo	209	36	17,22	16	44,44	20	55,56
Pulmón	164	14	8,54	8	57,14	6	42,86
SNC	77	13	16,88	6	46,15	7	53,85
Ginecológicos	57	9	15,79	-	-	9	100,00
Uro-genital	49	10	24,40	6	60,00	4	40,00
ORL	25	3	8,57	3	100,00	0	0
Miscelánea	19	5	26,31	2	40,00	3	60,00
Tiroides	8	0	0	0	0	0	0
TOD	6	0	0	0	0	-	0

Tabla 25. Pacientes alérgicos o intolerantes en cada grupo de población según tipo de tumor y sexo. SNC: sistema nervioso central; ORL: otorrinolaringológico; TOD: tumores de origen desconocido.

En las Tablas 26 y 27 se recoge la información detallada sobre el número de pacientes, edad media y rango de edad de los mismos según el tipo de tumor, así como la distribución en función del sexo. Tal como puede apreciarse en las mismas, la edad media es muy homogénea, no así el número de pacientes en cada grupo.

Tumor	Número de pacientes	Edad media (años)	Rango de edad (años)
Digestivo	209	64,26	25-86
Pulmón	164	65,90	22-89
SNC	77	55,66	29-80
Ginecológicos	57	63,93	40-91
Uro-genital	49	65,88	31-91
ORL	25	61,92	40-77
Miscelánea	19	61,37	28-87
Tiroides	8	57,00	45-75
TOD	6	66,17	46-84

Tabla 26. Edad media y rangos de edad de la población por grupos oncológicos. SNC: sistema nervioso central; ORL: otorrinolaringológico; TOD: tumores de origen desconocido.

Diagnóstico de neoplasia	Número de pacientes Totales	Hombres		Mujeres	
		Edad media (años)	Rango de edad (años)	Edad media (años)	Rango de edad (años)
Digestivo	209	63,3	25-86	65,7	26-83
Pulmón	164	66,6	43-89	63,6	22-85
SNC	77	54,9	29-76	56,8	31-80
Ginecológicos	57	-	-	63,9	40-91
Uro-genital	49	68,5	40-91	60,9	31-86
ORL	25	61,9	50-77	62,0	40-77
Miscelánea	19	58,6	28-87	64,4	36-82
Tiroides	8	60,5	49-75	53,5	45-60
TOD	6	66,9	46-84	-	-

Tabla 27. Edad media y rangos de edad de la población por grupos oncológicos en función del sexo. SNC: sistema nervioso central; ORL: otorrinolaringológico; TOD: tumores de origen desconocido.

En relación al diagnóstico del cáncer y su progresión en la población estudiada, de los 614 pacientes, el 46,58% fueron diagnosticados de cáncer metastásico, frente al 53,42% que presentaban un diagnóstico menos avanzado de la enfermedad, tal como podemos ver en la figura a continuación. (Figura 21)

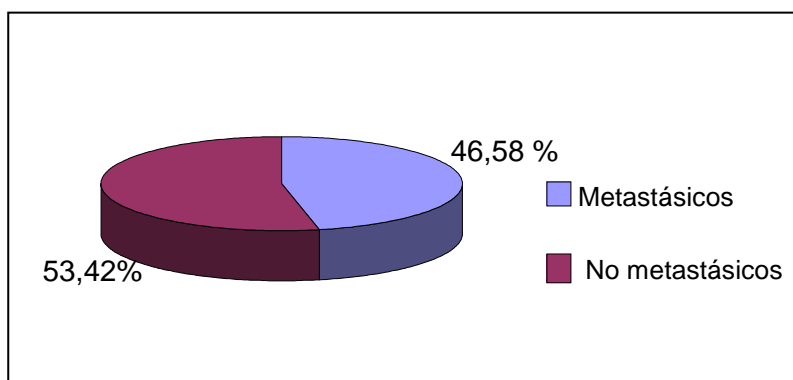


Figura 21. Distribución de la población en función del diagnóstico metastásico de la enfermedad.

Al analizar los datos de progresión de la enfermedad por grupos de tumor, obtenemos los resultados reflejados en la Tabla 28 y en la Figuras 22-30; tal como se puede apreciar, los pacientes con menor número de metástasis se concentran sobre todo en los grupos de población con tumores del SNC, tiroides y tumores de origen desconocido (TOD).

Diagnóstico de neoplasia	Número de pacientes	Pacientes con metástasis	Porcentaje (%)
Digestivo	209	93	44,50
Pulmón	164	90	54,88
SNC	77	4	5,20
Ginecológicos	57	34	59,65
Uro-genital	49	32	65,30
ORL	25	13	52,00
Miscelánea	19	15	78,95
Tiroides	8	4	50
TOD	6	1	16,67

Tabla 28. Clasificación de los pacientes diagnosticados de cáncer metastásico.

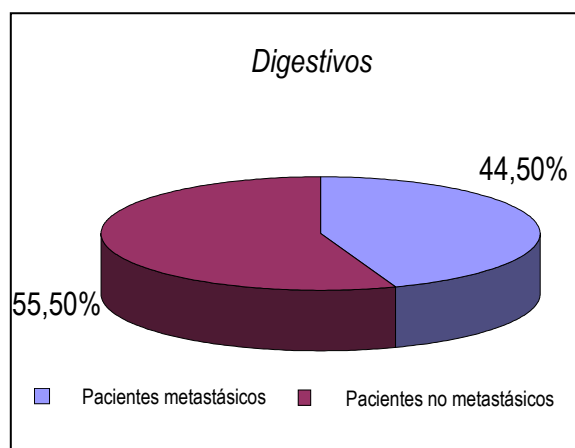


Figura 22. Prevalencia de metástasis en pacientes con tumores digestivos.

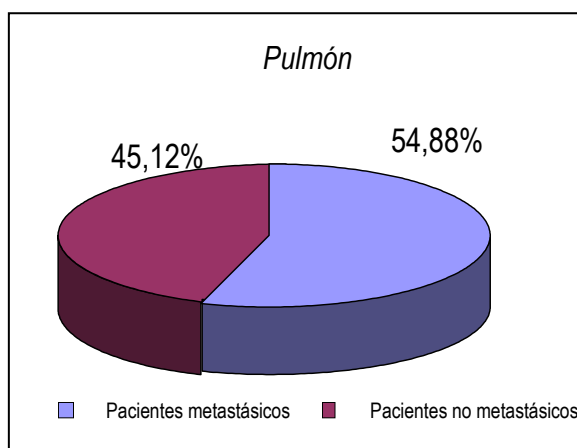


Figura 23. Prevalencia de metástasis en pacientes con tumores de pulmón.

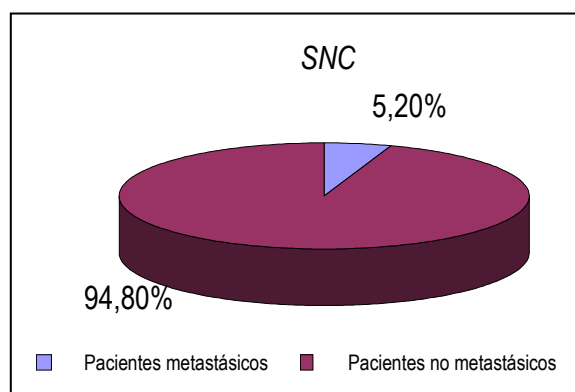


Figura 24. Prevalencia de metástasis en pacientes con tumores del sistema nervioso central (SNC).

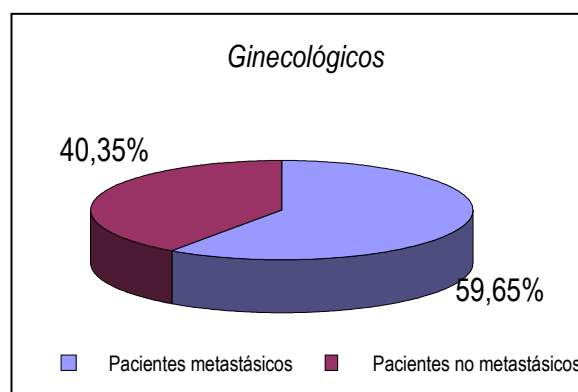


Figura 25. Prevalencia de metástasis en pacientes con tumores ginecológicos.

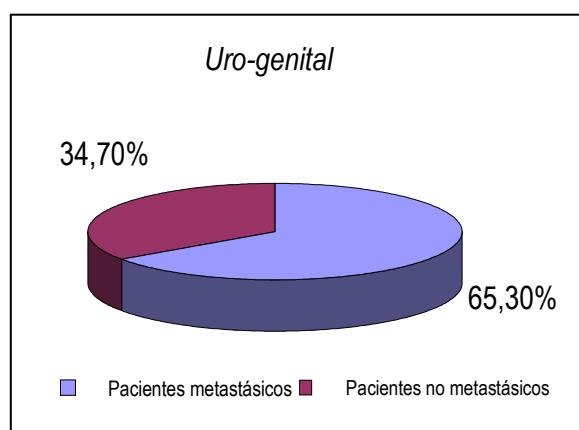


Figura 26. Prevalencia de metástasis en pacientes con tumores uro-genitales.

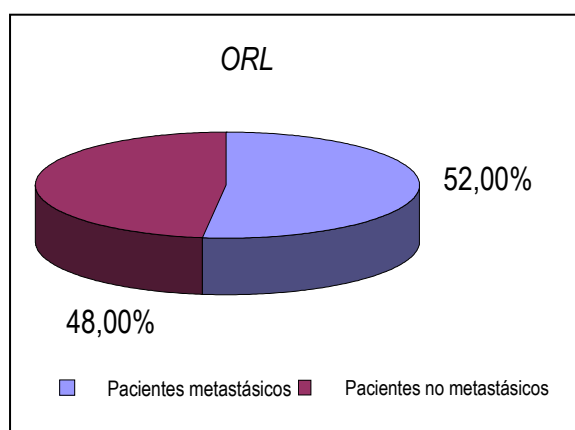


Figura 27. Prevalencia de metástasis en pacientes con tumores otorrinolaringológicos.

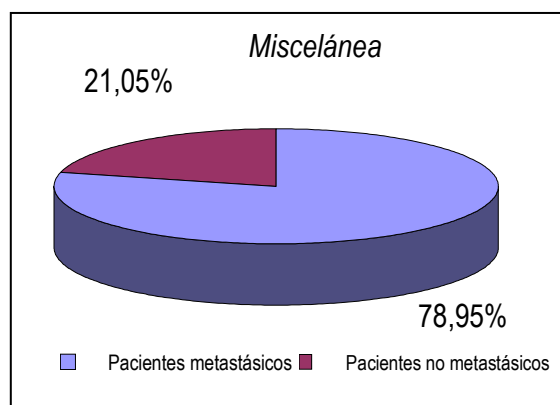


Figura 28. Prevalencia de metástasis en pacientes con otros tumores.

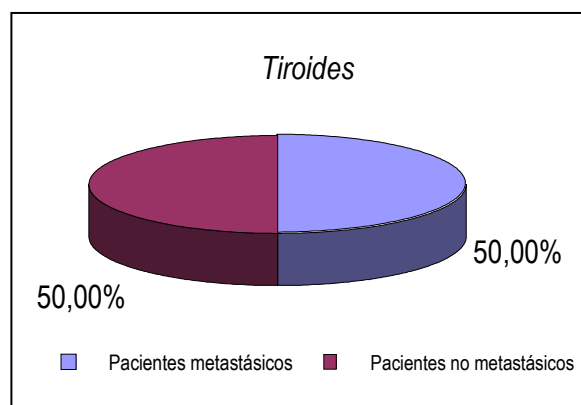


Figura 29. Prevalencia de metástasis en pacientes con tumor de tiroides.

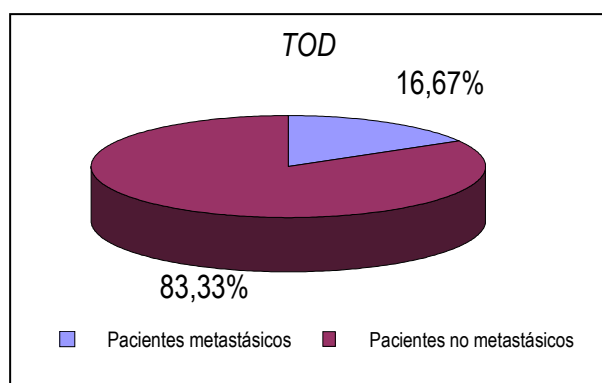


Figura 30. Prevalencia de metástasis en pacientes con tumores de origen desconocido (TOD).

En relación al sexo, la mayoría de los pacientes metastásicos son hombres, aunque éstas diferencias no son muy marcadas en algunos casos, tal como observamos en la Tabla 29.

Diagnóstico de neoplasia	Número de pacientes metastásicos	Hombres		Mujeres	
		Número de pacientes metastásicos	Porcentaje (%)	Número de pacientes metastásicos	Porcentaje (%)
Digestivo	93	59	63,44	34	36,56
Pulmón	90	65	72,22	25	27,78
SNC	4	2	50,00	2	50,00
Ginecológicos	34	-	-	34	100
Uro-genital	32	20	62,50	12	37,50
ORL	13	9	69,23	4	30,77
Miscelánea	15	7	46,67	8	53,33
Tiroides	4	2	50,00	2	50,00
TOD	1	1	100,00	0	0

Tabla 29. Diagnósticos de cáncer metastásico por grupos de tumor y sexo



## V.2. TERAPIA FARMACOLÓGICA

En la Tabla 30 se describen los AO objeto del estudio y número de pacientes en tratamiento con cada uno de ellos, así como la distribución por sexos.

Como se puede observar en la mencionada tabla, los antineoplásicos orales más prescritos son capecitabina, erlotinib y temozolamida. Siendo gefitinib, topotecan y abiraterona los menos prescritos en la población en estudio. La prescripción de algunos de los AO es mayoritaria en la población de hombres, como ocurre en el caso de vinorelbina (80,3%), topotecan (71,43%), erlotinib (70,34%), imatinib (62,96%), sorafenib (61,90%) o temozolamida (61,54%). Abiraterona es prescrito sólo en pacientes varones (debido a su empleo en el tratamiento de cáncer de próstata metastásico). Lapatinib y gefitinib son prescritos en mayor proporción en las mujeres de la población en estudio, siendo los porcentajes 92,60% y 71,43% respectivamente (lapatinib es un AO empleado preferentemente en el tratamiento de cáncer de mama metastásico).

Antineoplásico oral	Total		Hombres		Mujeres	
	Número de pacientes	Porcentaje (%)	Número de pacientes	Porcentaje (%)	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Capecitabina	161	26,22	85	52,80	76	47,20
Erlotinib	118	19,22	83	70,34	35	29,66
Temozolamida	78	12,70	48	61,54	30	38,46
Vinorelbina	66	10,75	53	80,30	13	19,70
Sorafenib	63	10,26	39	61,90	24	38,10
Sunitinib	46	7,49	24	52,17	22	47,83
Imatinib	27	4,40	17	62,96	10	37,04
Lapatinib	27	4,40	2	7,40	25	92,60
Gefitinib	14	2,28	4	28,57	10	71,43
Topotecan	7	1,14	5	71,43	2	28,57
Abiraterona	7	1,14	7	100,00	-	0

Tabla 30. Número y porcentaje de pacientes en tratamiento con cada uno de los AO y distribución por sexos.

En la Tabla 31 se recoge la información detallada en relación a la edad media, rangos de edad y sexo de los pacientes según el tipo de AO prescrito. Tal como puede apreciarse en la misma, la edad es

muy homogénea, excepto en el caso de los pacientes en tratamiento con abiraterona, en los cuales la media de edad aumenta a 81,8 años (abiraterona se utiliza en el tratamiento del cáncer de próstata, el cual es un tipo de neoplasia que se diagnostica con mucha frecuencia en edades avanzadas).

Antineoplásico oral	Total		Hombres		Mujeres	
	Edad media	Rango de edad	Edad media	Rango de edad	Edad media	Rango de edad
Abiraterona	81,8	62-91	81,85	62-91	-	-
Capecitabina	65,7	30-90	65,05	34-84	66,51	30-90
Erlotinib	64,5	22-89	65,68	46-89	61,83	22-84
Gefitinib	69,2	43-85	58,25	43-76	73,60	55-85
Imatinib	64,1	25-86	58,41	25-86	73,90	60-83
Lapatinib	59,8	40-91	64,5	52-77	59,44	40-91
Sorafenib	59,9	26-80	60,54	29-80	59,00	26-76
Sunitinib	61,5	28-86	60,46	28-77	62,82	32-86
Temozolamida	56,1	29-87	55,73	29-87	56,83	31-79
Topotecan	62,2	47-82	63,0	51-82	60,5	47-74
Vinorelbina	67,3	40-84	68,51	44-84	62,70	40-83

Tabla 31. Edad media y rangos de edad en función del AO prescrito y sexo.

En relación al antineoplásico oral (AO) prescrito y la progresión de la enfermedad en la población estudiada, la mayoría de los AO fueron empleados en pacientes metastásicos, excepto en el caso de temozolamida (7,72% de pacientes metastásicos). (Tabla 32)

Antineoplásico oral	Número de pacientes metastásicos y porcentaje (%)	Hombres		Mujeres	
		Metastásicos	%	Metastásicas	%
Abiraterona	5 (71,43%)	5	100,00	-	-
Capecitabina	77 (47,82%)	44	57,14	33	42,86
Erlotinib	63 (53,40%)	43	68,25	20	31,75
Gefitinib	7 (50%)	2	28,57	5	71,43
Imatinib	11 (40,74%)	3	27,27	8	72,73
Lapatinib	17 (62,96%)	1	5,90	16	94,1
Sorafenib	37 (58,73%)	22	59,46	15	40,54
Sunitinib	29 (63,04%)	14	48,27	15	51,73
Temozolamida	6 (7,72%)	4	66,66	2	33,34
Topotecan	5 (71,43%)	3	60,00	2	40,00
Vinorelbina	29 (43,94%)	23	79,31	6	20,69

Tabla 32. Distribución de la población en función del AO prescrito, diagnóstico metastásico de la enfermedad y sexo.

En la Tabla 33, podemos observar las características de la población en estudio en función del AO prescrito y en relación a las **alergias e intolerancias** a fármacos detectadas en los pacientes incluidos en cada grupo, así como su clasificación por sexos. Podemos observar que el porcentaje de pacientes alérgicos es muy homogéneo, siendo más elevado en el grupo de pacientes en tratamiento con topotecan (28,57%). No se detectó ningún paciente alérgico o intolerante en la población en tratamiento con gefitinib y abiraterona.

En cuanto a la distribución en función del sexo, la población de pacientes alérgicos o intolerantes a algún medicamento la constituyen principalmente mujeres, excepto en el grupo en tratamiento con erlotinib (el 26,32% son mujeres), vinorelbina (16,67%) y sorafenib (25%).

Antineoplásico oral	Número de pacientes totales	Pacientes totales Alérgicos/intolerantes		Hombres Alérgicos/intolerantes		Mujeres Alérgicos/intolerantes	
		Número de pacientes	Porcentaje (%)	Número de pacientes	Porcentaje (%)	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Abiraterona	7	0	0	0	-	0	-
Capecitabina	161	27	16,77	9	33,33	18	66,67
Erlotinib	118	19	16,10	14	73,68	5	26,32
Gefitinib	14	0	0	0	-	0	-
Imatinib	27	5	18,52	1	20,00	4	80,00
Lapatinib	27	4	14,81	0	0	4	100,00
Sorafenib	63	12	19,04	9	75,00	3	25,00
Sunitinib	46	9	19,56	4	44,44	5	55,56
Temozolamida	78	13	16,66	6	46,15	7	53,85
Topotecan	7	2	28,57	1	50,00	1	50,00
Vinorelbina	66	12	18,18	10	83,33	2	16,67

Tabla 33. Pacientes alérgicos o intolerantes según el AO prescrito y sexo.

El **número medio de fármacos** que tenían prescritos los pacientes, incluido el fármaco antineoplásico, fue de 5,6 (entre un mínimo de 2 y un máximo de 15), tal como puede apreciarse en la Tabla 34. Podemos observar que la mayoría de los pacientes tenían prescritos una media de 3-7 fármacos, y muy pocos presentaban más de 10 fármacos en su prescripción.

Número de fármacos	Número de pacientes	Porcentaje (%)
2	54	8,79
3	82	13,36
4	96	15,64
5	103	16,78
6	86	14,01
7	58	9,45
8	48	7,82
9	34	5,54
10	17	2,77
11	14	2,28
12	13	2,12
13	8	1,30
15	1	0,16

Tabla 34. Número de fármacos prescritos por paciente en la población de estudio

Si consideramos la terapia instaurada en cada paciente en relación con el AO prescrito, obtenemos los datos de la Tabla 35, observando que el número medio de fármacos prescritos por paciente (excluido el AO) es homogéneo, siendo mayor en los pacientes del grupo en tratamiento con gefitinib (7,7) y menor en el grupo en tratamiento con imatinib (4,7).

Antineoplásico oral	Número medio de fármacos prescritos	Rango
Abiraterona	6,4	3-12
Capecitabina	4,9	2-12
Erlotinib	6,5	2-13
Gefitinib	7,7	3-13
Imatinib	4,7	2-11
Lapatinib	5,8	2-12
Sorafenib	5,3	2-11
Sunitinib	5,1	2-11
Temozolamida	5	2-13
Topotecan	5,4	4-7
Vinorelbina	6,9	2-15

Tabla 35. Número de fármacos prescritos por paciente, incluido el AO, en los distintos grupos de población

Los fármacos no AO que tenían prescritos los pacientes de la población en estudio fueron clasificados según el grupo terapéutico al que pertenecen, quedando representados en la Figura 31. Como puede apreciarse destacan, en cuanto a mayor frecuencia en las prescripciones médicas, los fármacos pertenecientes a los grupos terapéuticos del sistema digestivo y metabolismo, sistema nervioso, sistema cardiovascular, y sangre y órganos hematopoyéticos. Un pequeño porcentaje de pacientes presentaban plantas medicinales en su tratamiento (con conocimiento por parte del médico). Sin embargo, hay que tener en cuenta que este valor puede estar subestimado, pues son muchos los pacientes que no informan al médico de los productos naturales que toman habitualmente sin ser prescritos por su médico.

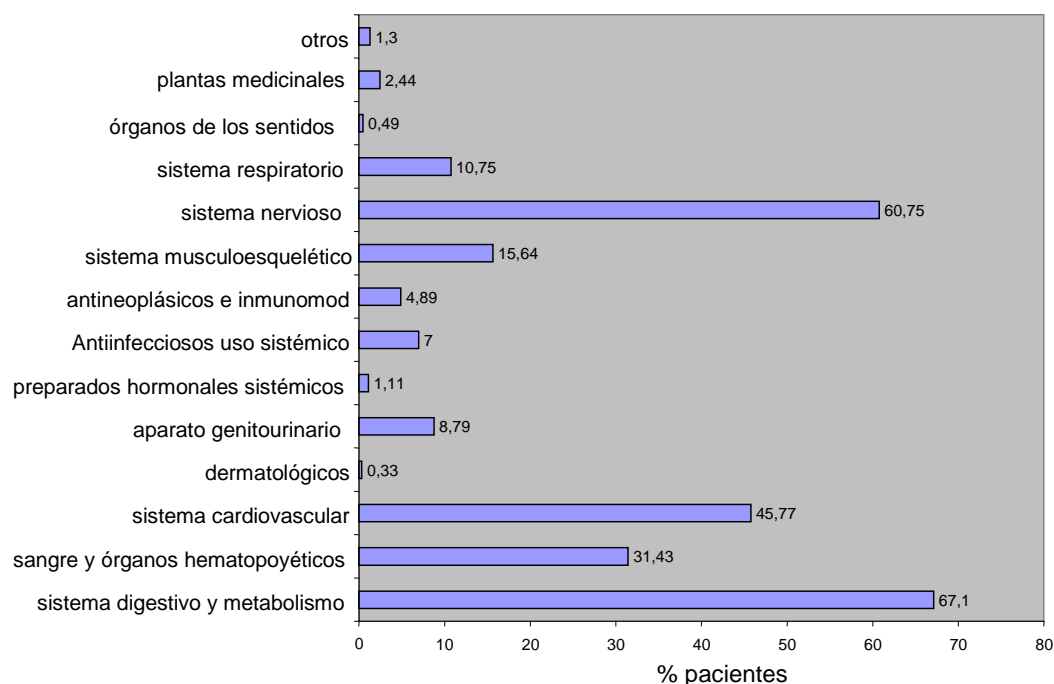


Figura 31. Relación de fármacos no AO prescritos en la población de estudio, clasificados por grupo terapéutico.

Al analizar la prescripción de fármacos no AO en relación al AO que tienen prescrito, obtenemos los datos que aparecen reflejados en la Tabla 36.

En el caso de pacientes en tratamiento con abiraterona, podemos apreciar que, a diferencia de lo que ocurre a nivel general, los fármacos más prescritos son los del grupo H. Esto es debido probablemente, a que todos los pacientes en tratamiento con este AO presentan prednisona en su prescripción médica con el objetivo de contrarrestar los efectos secundarios de abiraterona. En el caso de los pacientes en tratamiento con imatinib, los fármacos más prescritos fueron los del grupo C, ocupando en tercer lugar los fármacos del grupo A, a diferencia de lo que ocurre en la descripción general descrita anteriormente. Los fármacos del sistema nervioso son los más prescritos en pacientes en tratamiento con lapatinib y temozolamida y en el caso de pacientes con sorafenib y sunitinib, el segundo lugar lo ocupan los fármacos cardiovasculares y no los del sistema nervioso, como ocurre en la descripción general. Un caso particular lo constituyen los pacientes con topotecan, que presentan porcentajes de prescripción iguales en cuanto a los fármacos del grupo A, H y N se refiere.

Así, podemos observar que los porcentajes más altos en cada uno de los grupos de pacientes, corresponden a la prescripción de fármacos del sistema digestivo y metabolismo (69,56% de los pacientes en tratamiento con capecitabina, 63,56% con erlotinib, 68,25% con sorafenib, 65,22% con sunitinib, 40,74% con imatinib, 66,66% con lapatinib, 92,86% con gefitinib, 71,43% con topotecan, 85,71% del grupo con abiraterona), del sistema cardiovascular (41,61% de los pacientes en tratamiento

con capecitabina, 49,15% con erlotinib, 57,14% con gefitinib, 33,33% con lapatinib, 70,3% con imatinib, 52,17% con sunitinib, 49,20% del grupo con sorafenib, 43,94% del grupo con vinorelbina), de la sangre y órganos hematopoyéticos (44,06% de los pacientes en tratamiento con erlotinib, 57,14% del grupo con abiraterona, 71,43% del grupo con gefitinib, 43,94% del grupo con vinorelbina), del sistema nervioso (70,33% de los pacientes en tratamiento con erlotinib, 85,71% del grupo con abiraterona, 71,43% con topotecan y gefitinib, 77,77% con lapatinib, 44,44% con imatinib, 47,82% con sunitinib, 47,62% con sorafenib, 78,78% del grupo con vinorelbina, 84,61% del grupo con temozolamida), y preparados hormonales sistémicos (71,43% de los pacientes en tratamiento con topotecan, 33,33% del grupo con lapatinib, 44,87% con temozolamida, y el 100% de los pacientes con abiraterona).

En relación a la prescripción de plantas medicinales, los porcentajes más altos corresponden a los grupos de pacientes en tratamiento con abiraterona (14,28%), imatinib (7,40%), sorafenib (4,76%) y vinorelbina (4,54%) y ninguna prescripción de las mismas en el grupo de lapatinib, gefitinib y topotecan.

Grupo terapéutico del fármaco no AO (% de pacientes)	AO											
		abiraterona	capecitabina	erlotinib	gefitinib	imatinib	lapatinib	sorafenib	sunitinib	temozolamida	topotecan	vinorelbina
	A	85,71	69,56	63,56	92,86	40,74	66,66	68,25	65,22	60,25	71,43	78,78
	B	57,14	26,70	44,06	71,43	33,33	18,52	25,39	30,43	12,82	14,28	43,94
	C	42,85	41,61	49,15	57,14	70,30	33,33	49,20	52,17	34,61	0	53,03
	D	0	0	1,70	0	0	0	0	0	0	0	0
	G	0	6,83	12,71	7,14	11,11	0	6,35	4,35	8,97	0	16,66
	H	100	21,12	34,74	35,71	7,40	33,33	28,57	30,43	44,87	71,43	31,82
	J	14,28	2,48	5,93	0	3,70	11,11	11,11	2,17	16,66	14,28	7,57
	L	28,57	3,72	0,84	0	0	11,11	12,70	10,87	1,28	0	6,06
	M	14,28	13,66	19,49	14,28	18,52	25,92	19,05	17,39	6,41	14,28	15,15
	N	85,71	45,96	70,33	71,43	44,44	77,77	47,62	47,82	84,61	71,43	66,66
	R	14,28	4,34	22,88	7,14	0	7,40	3,17	6,52	2,56	28,57	28,78
	S	14,28	0,62	0	0	0	0	0	2,17	0	0	0
	PL	14,28	1,24	1,69	0	7,40	0	4,76	2,17	1,28	0	4,54
	O	14,28	1,24	1,69	0	0	0	4,76	0	0	0	0

Tabla 36. Prescripción de fármacos no AO en relación al antineoplásico oral. A: sistema digestivo y metabolismo; B: sangre y órganos hematopoyéticos; C: sistema cardiovascular; D: fármacos dermatológicos; G: aparato genitourinario; H: preparados hormonales sistémicos; J: antiinfecciosos sistémicos; L: antineoplásicos e inmunomoduladores; M: sistema músculoesquelético; N: sistema nervioso; R: sistema respiratorio; S: órganos de los sentidos; PL: plantas medicinales; O: otros.



### V.3. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El análisis de las interacciones se ha dividido en dos partes: Una primera en la que se estudian las interacciones de los antineoplásicos orales con el resto de medicación (AO-fármaco no antineoplásico), y una segunda parte en la cual se analizan las IF desde un punto de vista general englobando no sólo las IF con AO, sino también las que presenta cada paciente entre el resto de medicación no antineoplásica que tiene prescrita (fármaco no antineoplásico-fármaco no antineoplásico).

En cada apartado se ha tenido en cuenta el número de interacciones farmacológicas (IF), el tipo de IF, fármacos implicados en las interacciones y severidad y documentación de las mismas. En el primer apartado se describen detalladamente todas las IF con los AO.

#### V.3.1. Interacciones de los antineoplásicos orales

La mayoría de los pacientes (81,11%) no presentaron ninguna interacción farmacológica (IF) en la que estuviera implicado el antineoplásico oral (AO). De aquellos que la presentaban, el 17,75% presentaba solo 1 IF; el 0,98%, 2 y 0,16%, 3. (Tabla 37)

Número de IF con el AO	Nº de pacientes	Porcentaje (%)
0	498	81,11
1	109	17,75
2	6	0,98
3	1	0,16

Tabla 37. Distribución de la población en función del número de interacciones farmacológicas con el antineoplásico oral.

Al llevar a cabo el análisis detallado de las interacciones farmacológicas (IF) en las que intervienen los antineoplásicos orales (AO), se aprecia que el AO que interviene en mayor medida es erlotinib (62,78% de los pacientes en tratamiento con erlotinib presentan alguna IF en la cual está implicado), seguido de lapatinib (48,1%), imatinib (25,9%), sorafenib y abiraterona (14,3%), sunitinib (8,7%), capecitabina (3,7%), y vinorelbina (1,5%).

No presentaron ninguna interacción temozolamida, topotecan y gefitinib.

Todo ello queda reflejado en la Figura 32.

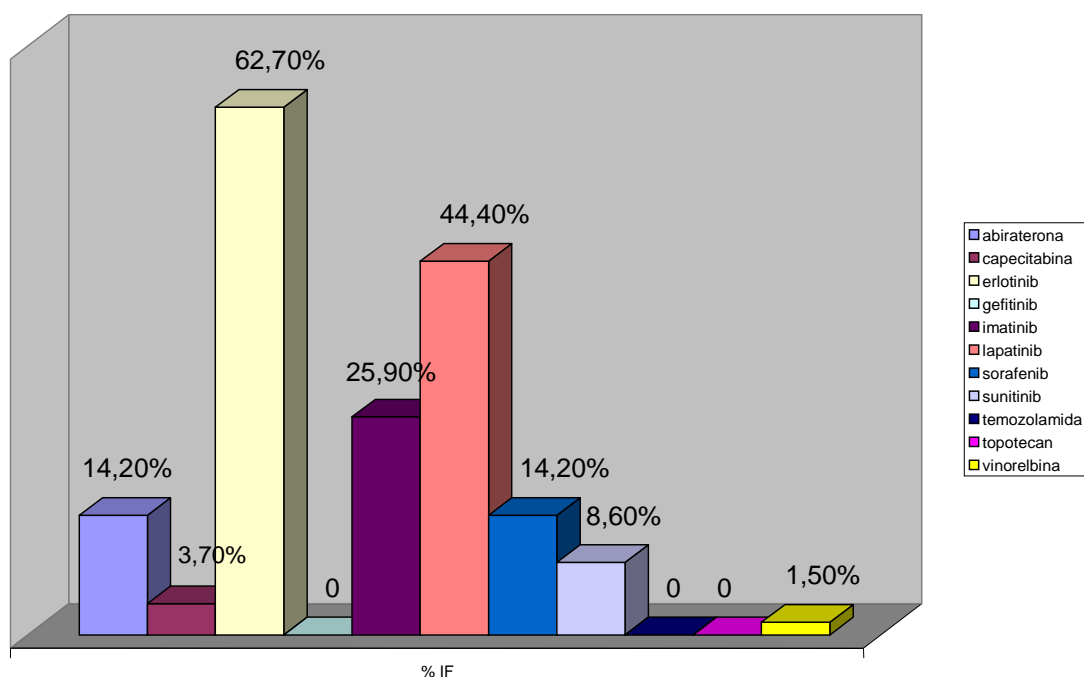


Figura 32. Distribución de pacientes con interacción farmacológica con el antineoplásico oral en los distintos grupos

En cuanto al estudio del número de interacciones específicas por fármaco detectadas, observamos que en la mayoría de los grupos, los pacientes presentaron 1 IF con el AO o ninguna. Sólo 1 paciente presentó 3 IF en las cuales estaba implicado el AO, concretamente en tratamiento con lapatinib. De los 6 pacientes que presentaban 2 IF con el AO, 5 formaban parte del grupo en tratamiento con erlotinib y uno al grupo de lapatinib. Estos resultados se recogen de forma gráfica en las Tablas 38 a 48.

ABIRATERONA (N=7)			
Interacción farmacológica	Número de IF	Nº de pacientes	Porcentaje (%)
NO	0	6	85,71
SI	1	1	14,29
	2	0	0
	3 o >	0	0

Tabla 38. Número de IF con el AO por paciente, grupo de pacientes en tratamiento con abiraterona.

CAPECITABINA (N=161)			
Interacción farmacológica	Número de IF	Nº de pacientes	Porcentaje (%)
NO	0	155	96,27
SI	1	6	3,73
	2	0	0
	3 o >	0	0

Tabla 39. Número de IF con el AO por paciente, en el grupo de pacientes en tratamiento con capecitabina.

ERLOTINIB (N=118)			
Interacción farmacológica	Número de IF	Nº de pacientes	Porcentaje (%)
NO	0	44	37,29
SI	1	69	58,47
	2	5	4,24
	3 o >	0	0

Tabla 40. Número de IF con el AO por paciente, en el grupo de pacientes en tratamiento con erlotinib.

GEFITINIB (N=14)			
Interacción farmacológica	Número de IF	Nº de pacientes	Porcentaje (%)
NO	0	14	100
SI	1	0	0
	2	0	0
	3 o >	0	0

Tabla 41. Número de IF con el AO por paciente, en el grupo de pacientes en tratamiento con gefitinib.

IMATINIB (N=27)			
Interacción farmacológica	Número de IF	Nº de pacientes	Porcentaje (%)
NO	0	18	66,67
SI	1	9	33,33
	2	0	0
	3 o >	0	0

Tabla 42. Número de IF con el AO por paciente, en el grupo de pacientes en tratamiento con imatinib.

LAPATINIB (N=27)			
Interacción farmacológica	Número de IF	Nº de pacientes	Porcentaje (%)
NO	0	15	55,56
SI	1	10	37,04
	2	1	3,70
	3 o >	1	3,70

Tabla 43. Número de IF con el AO por paciente, en el grupo de pacientes en tratamiento con lapatinib.

SORAFENIB (N=63)			
Interacción farmacológica	Número de IF	Nº de pacientes	Porcentaje (%)
NO	0	54	85,70
SI	1	9	14,30
	2	0	0
	3 o >	0	0

Tabla 44. Número de IF con el AO por paciente, en el grupo de pacientes en tratamiento con sorafenib.

SUNITINIB (N=46)			
Interacción farmacológica	Número de IF	Nº de pacientes	Porcentaje (%)
NO	0	42	91,30
SI	1	4	8,70
	2	0	0
	3 o >	0	0

Tabla 45. Número de IF con el AO por paciente, en el grupo de pacientes en tratamiento con sunitinib.

TEMOZOLAMIDA (N=78)			
Interacción farmacológica	Número de IF	Nº de pacientes	Porcentaje (%)
NO	0	78	100
SI	1	0	0
	2	0	0
	3 o >	0	0

Tabla 46. Número de IF con el AO por paciente, en el grupo de pacientes en tratamiento con temozolamida.

TOPOTECAN (N=7)			
Interacción farmacológica	Número de IF	Nº de pacientes	Porcentaje (%)
NO	0	7	100
SI	1	0	0
	2	0	0
	3 o >	0	0

Tabla 47. Número de IF con el AO por paciente, en el grupo de pacientes en tratamiento con topotecan.

VINOELBINA (N=66)			
Interacción farmacológica	Número de IF	Nº de pacientes	Porcentaje (%)
NO	0	65	98,48
SI	1	1	1,52
	2	0	0
	3 o >	0	0

Tabla 48. Número de IF con el AO por paciente, en el grupo de pacientes en tratamiento con vinorelbina.

### V.3.1.1. Tipo de interacciones farmacológicas

En cuanto al tipo de interacciones farmacológicas (IF), de todas las IF detectadas con los AO, el 93,5% fueron de tipo farmacocinético (FC), el 4,1% fueron farmacodinámicas (FD), y un 2,4% mediadas por mecanismos desconocidos (Tabla 49).

Tipo de interacción	Nº pacientes	Porcentaje (%)
Farmacocinética	116	93,5
Farmacodinámica	5	4,1
Desconocido	3	2,4

Tabla 49. Clasificación de los pacientes en función del tipo de interacción con el antineoplásico oral

Al analizar de forma más específica los tipos de las IF de los AO, obtenemos los resultados de la Tabla 50, pudiendo observarse que el 62,93% de las IF farmacocinéticas fueron de absorción, y 37,07% de las mismas fueron de metabolismo. Todas las IF farmacodinámicas detectadas fueron mediadas por mecanismos de toxicidad.

Mecanismo	Tipo de IF	Nº de IF	Porcentaje (% en relación al mecanismo FC o FD))
FC	Absorción	73	62,93%
	Metabolismo	43	37,07%
FD	Toxicidad	5	100%
NC	NC	3	-

Tabla 50. Tipos de interacción farmacológica en la población con IF con antineoplásico oral.  
NC: mecanismo desconocido; IF: interacción farmacológica; FC: farmacocinética; FD: farmacodinámica.

En la Tabla 51, se recogen las interacciones según los mecanismos involucrados, referida a cada fármaco.

Antineoplásico oral	Interacción farmacocinética	Interacción farmacodinámica	Interacción mecanismo desconocido	Nº total de IF
Abiraterona	1 (metabolismo)	0	0	1
Capecitabina	6 (metabolismo)	0	0	6
Erlotinib	79 (6 metabolismo y 73 absorción)	0	0	79
Imatinib	6 (metabolismo)	0	3	9
Lapatinib	14 (metabolismo)	1 (toxicidad)	0	15
Sorafenib	5 (metabolismo)	4 (toxicidad)	0	9
Sunitinib	4 (metabolismo)	0	0	4
Vinorelbina	1 (metabolismo)	0	0	1

Tabla 51. Distribución de los tipos de interacciones farmacológicas en los distintos grupos IF: Interacción farmacocinética.

Las Tablas 52-59 recogen la información referida a tipo y subtipo de interacción farmacológica y fármaco implicado referida a cada uno de los AO estudiados.

Abiraterona			
Tipo de interacción	Subtipo de IF	Fármacos implicados	N
Farmacocinéticas	Metabolismo (IF totales: 1)	ketoconazol-abiraterona	1

Tabla 52. Tipo de IF con abiraterona.

Capecitabina			
Tipo de interacción	Subtipo de IF	Fármacos implicados	N
Farmacocinéticas	Metabolismo (IF totales: 6)	acenocumarol-capecitabina	6

Tabla 53. Tipo de IF con capecitabina.

Erlotinib			
Tipo de interacción	Subtipo de IF	Fármacos implicados	N
Farmacocinéticas	Metabolismo (IF totales: 6)	acenocumarol-erlotinib	2
		carbamazepina-erlotinib	1
		fenitoína-erlotinib	1
		hipérico-erlotinib	1
		ciprofloxacino-erlotinib	1
	Absorción (IF totales: 73)	esomeprazol-erlotinib	4
		famotidina-erlotinib	1
		hidróxido aluminio-erlotinib	1
		omeprazol-erlotinib	63
		rabeprazol-erlotinib	1
		ranitidina-erlotinib	1
		erlotinib-almagato	1
		erlotinib-lansoprazol	1

Tabla 54. Tipo de IF con erlotinib.

Imatinib			
Tipo de interacción	Subtipo de IF	Fármacos implicados	N
Farmacocinéticas	Metabolismo (IF totales: 6)	carbamazepina-imatinib	1
		imatinib-simvastatina	5
Mecanismo desconocido	Mecanismo desconocido (IF totales: 3)	imatinib-levotiroxina	2
		amlodipino-imatinib	1

Tabla 55. Tipo de IF con imatinib.

Lapatinib			
Tipo de interacción	Subtipo de IF	Fármacos implicados	N
Farmacocinéticas	Metabolismo (IF totales: 14)	dexametasona-lapatinib	6
		amiodarona-lapatinib	2
		lapatinib-fentanilo	4
		fenitoína-lapatinib	1
		carbamazepina-lapatinib	1
Farmacodinámicas	Toxicidad (IF totales: 1)	lapatinib-trazodona	1

Tabla 56. Tipo de IF con lapatinib.

Sorafenib			
Tipo de interacción	Subtipo de IF	Fármacos que implicados	N
Farmacocinéticas	Metabolismo (IF totales: 5)	dexametasona-sorafenib	5
Farmacodinámicas	Toxicidad (IF totales: 4)	ciprofloxacino-sorafenib	1
		citalopram-sorafenib	1
		ondansetron-sorafenib	2

Tabla 57. Tipo de IF con sorafenib.

Sunitinib			
Tipo de interacción	Subtipo de IF	Fármacos implicados	N
Farmacocinéticas	Metabolismo (IF totales: 4)	dexametasona-sunitinib	4

Tabla 58. Tipo de IF con sunitinib.

Vinorelbina			
Tipo de interacción	Subtipo de IF	Fármacos implicados	N
Farmacocinéticas	Metabolismo (IF totales: 1)	fluconazol-vinorelbina	1

Tabla 59. Tipo de IF con vinorelbina.

### V.3.1.2. Fármacos que interaccionan con los antineoplásicos orales

En la Figura 33 se recogen gráficamente, en relación al grupo terapéutico, los fármacos implicados en las IF con el fármaco antineoplásico oral en estudio, siendo la relación de grupos terapéuticos y pacientes que presentaron interacción la siguiente (clasificación ATC):



- Grupo A (fármacos del sistema digestivo y metabolismo): 77 pacientes presentaron IF.
- Grupo B (fármacos de la sangre y órganos hematopoyéticos): 8 pacientes
- Grupo C (fármacos del sistema cardiovascular): 8 pacientes
- Grupo H (fármacos hormonales sistémicos): 17 pacientes
- Grupo J (antiinfecciosos sistémicos): 4 pacientes
- Grupo N (fármacos del sistema nervioso): 11 pacientes
- Plantas medicinales (representado con las siglas PL): 1 paciente

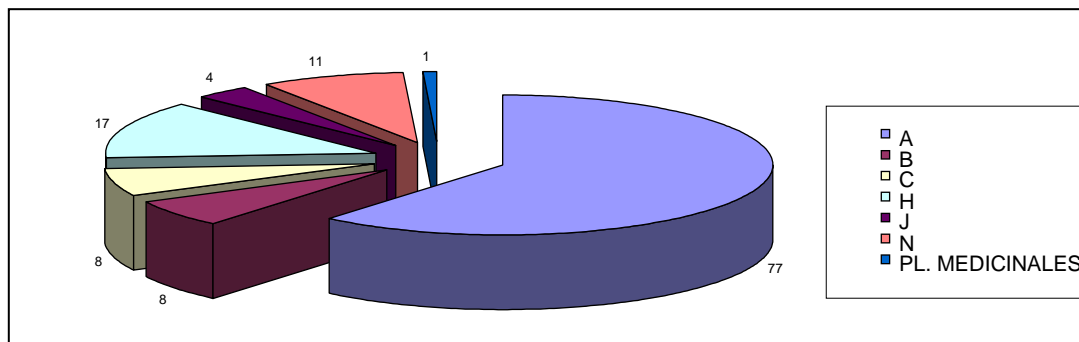


Figura 33. Grupos terapéuticos de fármacos implicados en las IF con AO.

Al realizar el análisis de los **principios activos** que interaccionan con mayor frecuencia con los AO, podemos apreciar que la mayor parte de estas interacciones son mediadas por antiácidos inhibidores de la bomba de protones (especialmente omeprazol), dexametasona, acenocumarol y simvastatina. Otros principios activos que intervienen son, por orden alfabético: amiodarona, amlodipino, carbamazepina, ciprofloxacino, citalopram, fenitoína, fentanilo, fluconazol, hipérico, ketoconazol, levotiroxina, trazodona y ondansetron. (Tabla 60 y Figura 34)

FÁRMACO	Nº PACIENTES
ACENOCUMAROL	8
ALMAGATO	1
AMIODARONA	2
AMLODIPINO	1
CARBAMAZEPINA	3
CIPROFLOXACINO	2
CITALOPRAM	1
DEXAMETASONA	15
ESOMEPRAZOL	4
FAMOTIDINA	1
FENITOINA	2
FENTANILO	4
FLUCONAZOL	1
HIDROXIDO DE ALUMINIO	1
HIPERICO	1
KETOCONAZOL	1
LANSOPRAZOL	1
LEVOTIROXINA	2
OMEPRAZOL	65
ONDANSETRON	2
RABEPRAZOL	1
RANITIDINA	1
SIMVASTATINA	5
TRAZODONA	1

Tabla 60. Principios activos implicados en las interacciones farmacológicas con AO

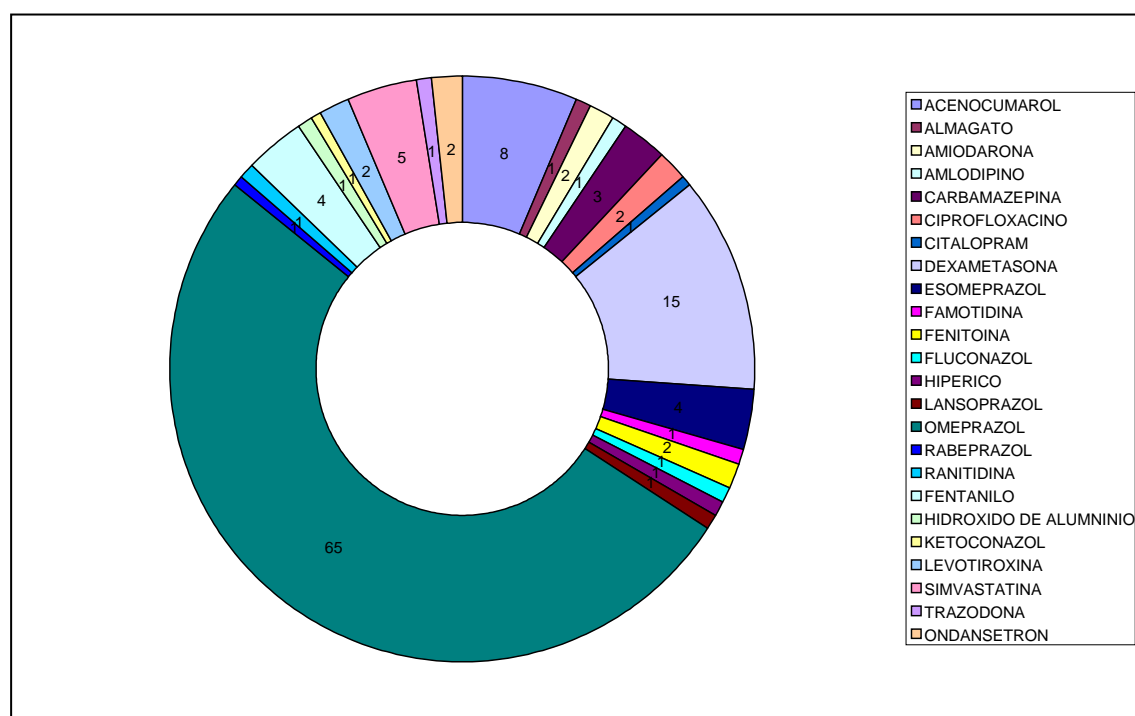


Figura 34. Principios activos implicados en las interacciones farmacológicas con AO.

### V.3.1.3. Severidad de las interacciones farmacológicas

El estudio de la severidad puso de manifiesto que, de todas las IF de AO detectadas, el 79,03% fueron de severidad mayor, el 19,35% moderada, el 1,62% menores y ninguna contraindicada (Tabla 61)

Nivel severidad	Frecuencia	Porcentaje (%)
Contraindicado	0	0,00
Mayor	98	79,03
Moderada	24	19,35
Menor	2	1,62

Tabla 61. Clasificación de las interacciones farmacológicas con antineoplásicos orales en función de la severidad de la interacción farmacológica.

En la Tabla 62 se recoge la información sobre el nivel de severidad de las interacciones detectadas para cada uno de los AO estudiados.

AO	contraindicado	mayor	moderada	Menor
Abiraterona	0	1	0	0
Capecitabina	0	6	0	0
Erlotinib	0	72	5	2
Imatinib	0	1	8	0
Lapatinib	0	11	4	0
Sorafenib	0	3	6	0
Sunitinib	0	4	0	0
Vinorelbina	0	0	1	0

Tabla 62. Número de interacciones farmacológicas de cada AO en función del nivel de severidad.

### V.3.1.4. Tipo de documentación

De todas las IF de AO detectadas, el 67,74% estaban basadas en buena documentación, 25% en documentación aceptable y 7,26% en documentación excelente. (Tabla 63)

Documentación de las IF con el AO	Frecuencia	Porcentaje (%)
Excelente	9	7,26
Buena	84	67,74
Aceptable	31	25,00

Tabla 63. Clasificación de las interacciones farmacológicas de los antineoplásicos orales en función del tipo de documentación.

Al realizar la tabla descriptiva de la documentación de las IF de cada uno de los AO, obtenemos los resultados descritos en la Tabla 64.

AO	Excelente	Buena	Aceptable
Abiraterona	0	0	1
Capecitabina	6	0	0
Erlotinib	0	70	9
Imatinib	2	6	1
Lapatinib	1	8	6
Sorafenib	0	0	9
Sunitinib	0	0	4
Vinorelbina	0	0	1

Tabla 64. Número de interacciones farmacológicas de los antineoplásicos orales en función del tipo de documentación.

### V.3.1.5. Descripción de las interacciones farmacológicas

En este apartado se describen las características de cada grupo de tratamiento (número de pacientes, edad media, número medio de fármacos prescritos, y tipo de fármaco no AO prescrito), así como las interacciones farmacológicas (IF) de cada uno de los antineoplásicos orales (AO) de dispensación hospitalaria determinadas en la población de estudio (número de IF, tipo, subtipo, consecuencia, severidad, documentación y fármaco no AO implicado). Cada una de las interacciones aparecen en orden correspondiente a fármaco desencadenante-fármaco objeto.

#### **ABIRATERONA**

El número total de pacientes en tratamiento con abiraterona en la población de estudio fue de 7, todos ellos varones. La edad media de la población era de 81,8 años y el número medio de fármacos por paciente de 6,4, siendo los fármacos más prescritos los que pertenecen al grupo de preparados

hormonales sistémicos, sistema nervioso, sistema digestivo y metabolismo y sangre y órganos hematopoyéticos.

De los 7 pacientes en tratamiento, 1 (14,3%) presentó interacción con abiraterona.

En concreto, la IF descrita fue ketoconazol-abiraterona, en la cual aumenta la concentración plasmática (Cp) de abiraterona por un mecanismo de tipo farmacocinético con el riesgo de toxicidad que conlleva. Ketoconazol es un fármaco antimicótico sistémico perteneciente al grupo terapéutico J (antiinfecciosos en general para uso sistémico). La severidad de la interacción es mayor y la documentación aceptable. (Tablas 65 a 68)

Pacientes	Nº total de pacientes	Edad media (años)	Nº medio de fármacos	Nº pacientes con interacción (%)
Hombres	7	81,8	6,4	1 (14,3 %)
Mujeres	0	-	-	-
Total	7	81,8	6,4	1 (14,3 %)

Tabla 65. Descripción general de la población de pacientes en tratamiento con abiraterona

Grupo terapéutico	Número pacientes	Porcentaje (%)
Sistema digestivo y metabolismo	6	85,71
Sangre y órganos hematopoyéticos	4	57,14
Sistema cardiovascular	3	42,85
Dermatológicos	0	0
Aparato genitourinario	0	0
Preparados hormonales sistémicos	7	100
Antiinfecciosos uso sistémico	1	14,28
Antineoplásicos e inmunomoduladores	2	28,57
Sistema músculoesquelético	1	14,28
Sistema nervioso	6	85,71
Sistema respiratorio	1	14,28
Órganos de los sentidos	1	14,28
Plantas medicinales	1	14,28
Otros	1	14,28

Tabla 66. Prescripción de fármacos no AO en pacientes en tratamiento con abiraterona

Grupo ATC del fármaco que interacciona con el AO	Principio activo
Antiinfecciosos en general para uso sistémico (grupo J)	ketoconazol (antimicótico sistémico)

Tabla 67. Grupo farmacológico del fármaco que interacciona con abiraterona

Interacción	Nº de IF	Tipo	Subtipo	Consecuencia	Severidad	Documentación
Ketoconazol-abiraterona	1	FC	M	aumenta Cp abiraterona	Mayor	Aceptable

Tabla 68. Descripción de las interacciones farmacológicas con abiraterona. FC: farmacocinético; M: metabolismo; Cp: concentración plasmática

### CAPECITABINA

El número total de pacientes en tratamiento con capecitabina en la población de estudio fue de 161, de los cuales 85 eran hombres y 76 mujeres. La edad media de la población era de 65,7 años y el número medio de fármacos por paciente de 4,9. Los fármacos más prescritos son fármacos del sistema digestivo y metabolismo.

De los 161 pacientes en tratamiento con capecitabina, 6 (3,7%) presentaron interacción con el AO, de los cuales 3 son hombres y 3 mujeres. En concreto, la IF descrita fue acenocumarol-capecitabina aumentando el riesgo de sufrir hemorragias. La interacción está mediada por un mecanismo farmacocinético a nivel metabólico. Acenocumarol es un fármaco antitrombótico que pertenece al grupo farmacológico B (sangre y órganos hematopoyéticos). La severidad de la IF es mayor, pudiendo disminuir los efectos farmacológicos del AO, y la documentación excelente. (Tablas 69 a 72)

Pacientes	Nº total de pacientes	Edad media (años)	Nº medio de fármacos	Nº pacientes con interacción (% , en relación al total)
Hombres	85	65,05	4,4	3 (3,5% )
Mujeres	76	66,51	5,5	3 (3,9% )
Total	161	65,7	4,9	6 (3,7%)

Tabla 69. Descripción general de la población de pacientes en tratamiento con capecitabina.

Grupo terapéutico	Número pacientes	Porcentaje (%)
Sistema digestivo y metabolismo	112	69,56
Sangre y órganos hematopoyéticos	43	26,70
Sistema cardiovascular	67	41,61
Dermatológicos	0	0
Aparato genitourinario	11	6,83
Preparados hormonales sistémicos	34	21,12
Antiinfecciosos uso sistémico	4	2,48
Antineoplásicos e inmunomoduladores	6	3,72
Sistema músculoesquelético	22	13,66
Sistema nervioso	74	45,96
Sistema respiratorio	7	4,34
Órganos de los sentidos	1	0,62
Plantas medicinales	2	1,24
Otros	2	1,24

Tabla 70. Prescripción de fármacos no AO en pacientes en tratamiento con capecitabina.

Grupo ATC del fármaco que interacciona con el AO	Principio activo
Sangre y órganos hematopoyéticos (grupo B)	acenocumarol (antitrombótico)

Tabla 71. Grupo farmacológico del fármaco que interacciona con capecitabina.

Interacción	Nº de IF	Tipo	Subtipo	Consecuencia	Severidad	Documentación
Acenocumarol-capecitabina	6	FC	M	riesgo de hemorragias	Mayor	Excelente

Tabla 72. Descripción de las interacciones farmacológicas con capecitabina.

FC: Farmacocinético; M: metabolismo.

## ERLOTINIB

El número total de pacientes en tratamiento en la población de estudio fue de 118, de los cuales 83 eran hombres y 35 mujeres. La edad media de la población era de 64,5 años, y el número medio de fármacos por paciente de 6,5 (7,1 en el grupo de los hombres y 5,3 en el grupo de las mujeres). Los fármacos más prescritos son los del sistema digestivo y metabolismo, sistema nervioso y aparato cardiovascular.

De los 118 pacientes en tratamiento, 74 presentaron interacciones en la cual erlotinib estaba implicado (62,7%), de ellos, 59 son hombres y 15 mujeres. Todas las interacciones detectadas estaban mediadas por mecanismos de tipo farmacocinético. Destacan las interacciones con fármacos del aparato digestivo, concretamente con inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, esomeprazol, rabeprazol, lansoprazol). También con antihistamínicos H2 como famotidina o ranitidina y otros antiácidos como hidróxido de aluminio o almagato. Se aprecian también interacciones con fármacos antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína), antitrombóticos (acenocumarol), plantas medicinales (hipérico) y quinolonas antibacterianas (ciprofloxacino). La severidad de las interacciones fue mayor o moderada, y la documentación buena o aceptable. (Tablas 73 a 76).

Pacientes	Nº total de pacientes	Edad media (años)	Nº medio de fármacos	Nº pacientes con interacción (%)
Hombres	83	65,68	7,01	59 (71,1%)
Mujeres	35	61,83	5,3	15 (42,8%)
Total	118	64,5	6,5	74 (62,7%)

Tabla 73. Descripción general de la población de pacientes en tratamiento con erlotinib.

Grupo terapéutico	Número pacientes	Porcentaje (%)
Sistema digestivo y metabolismo	75	63,56
Sangre y órganos hematopoyéticos	52	44,06
Sistema cardiovascular	58	49,15
Dermatológicos	2	1,70
Aparato genitourinario	15	12,71
Preparados hormonales sistémicos	41	34,74
Antiinfecciosos uso sistémico	7	5,93
Antineoplásicos e inmunomoduladores	1	0,84
Sistema músculoesquelético	23	19,49
Sistema nervioso	83	70,33
Sistema respiratorio	27	22,88
Órganos de los sentidos	0	0
Plantas medicinales	2	1,69
Otros	2	1,69

Tabla 74. Prescripción de fármacos no AO en pacientes en tratamiento con erlotinib.



Grupo ATC del fármaco que interacciona con el AO	Principio activo
Sistema digestivo y metabolismo (grupo A)	<p>Antiácidos inhibidores bomba de protones:</p> <p>lansoprazol</p> <p>rabeprazol</p> <p>omeprazol</p> <p>esomeprazol</p> <p>Antiácidos antagonista receptor H2:</p> <p>ranitidina</p> <p>famotidina</p> <p>almagato (antiácido combinación sales simples)</p> <p>hidróxido de aluminio (antiácido compuesto de aluminio)</p>
Sangre y órganos hematopoyéticos (grupo B)	acenocumarol (antitrombótico)
Antiinfecciosos en general uso sistémico (grupo J)	ciprofloxacino (antiinfeccioso)
Sistema nervioso (grupo N)	<p>fenitoína (antiepiléptico)</p> <p>carbamazepina (antiepiléptico)</p>
Otros	hipérico (planta medicinal)

Tabla 75. Grupos farmacológicos de los fármacos que interaccionan con erlotinib.

Interacción	Nº de IF	Tipo	Subtipo	Descripción	Severidad	Documentación
Acenocumarol-erlotinib	2	FC	M	Riesgo de hemorragias	Menor	Buena
Carbamazepina-erlotinib	1	FC	M	Aumenta el aclaramiento de erlotinib y disminuyen los niveles de erlotinib (carbamazepina induce el metabolismo del AO por inducción de su metabolismo mediado por el CYP3A4)	Mayor	Aceptable
Ciprofloxacino-erlotinib	1	FC	M	Aumenta la exposición de erlotinib (ciprofloxacino inhibe el metabolismo del AO mediado por CYP3A4 y CYP1A2)	Moderada	Buena

Erlotinib- almagato	1	FC	A	Reducción de la absorción de erlotinib por alteración del pH gástrico y disminución de su solubilidad	Moderada	Buena
Erlotinib- lansoprazol	1	FC	A	Reducción de la absorción de erlotinib por alteración del pH gástrico y disminución de su solubilidad	Mayor	Aceptable
Esomeprazol- erlotinib	4	FC	A	Reducción de la absorción de erlotinib por alteración del pH gástrico y disminución de su solubilidad	Mayor	Aceptable
Famotidina- erlotinib	1	FC	A	Reducción de la absorción de erlotinib por alteración del pH gástrico y disminución de su solubilidad	Moderada	Aceptable
Fenitoina- erlotinib	1	FC	M	Disminución de la Cp (fenitoina induce el CYP3A4 que media el metabolismo de erlotinib)	Mayor	Aceptable
Hidroxido de aluminio- erlotinib	1	FC	A	Reducción de la absorción de erlotinib por alteración del pH gástrico y disminución de su solubilidad	Moderada	Buena
Hiperico- erlotinib	1	FC	M	<i>H. perforatum</i> induce el metabolismo de erlotinib mediado por CYP3A4, y aumenta el aclaramiento	Mayor	Aceptable
Omeprazol- erlotinib	63	FC	A	Reducción de la absorción de erlotinib por alteración del pH gástrico y disminución de su solubilidad	Mayor	Buena
Rabeprazol- erlotinib	1	FC	A	Reducción de la absorción de erlotinib por alteración del pH gástrico y disminución de su solubilidad	Mayor	Buena
Ranitidina- erlotinib	1	FC	A	Reducción de la absorción de erlotinib por alteración del pH gástrico y disminución de su solubilidad	Moderada	Buena

Tabla 76. Descripción de las interacciones farmacológicas con erlotinib; FC: farmacocinética; M:metabolismo; A:absorción. Cp: concentración plasmática

**GEFITINIB**

El número total de pacientes en tratamiento con gefitinib en la población de estudio fue de 14, de los cuales 4 eran hombres y 10 mujeres. La edad media de la población era de 69,2 años (58,2 años en el grupo de hombres y 73,6 en el de las mujeres) y el número medio de fármacos por paciente de 7,7, siendo los fármacos más prescritos los del sistema digestivo y metabolismo, sangre y órganos hematopoyéticos, sistema nervioso y aparato cardiovascular.

Ninguno de los 14 pacientes en tratamiento con gefitinib presentaron interacción en la cual el AO estuviera implicado. (Tablas 77 y 78)

Pacientes	Nº total de pacientes	Edad media (años)	Nº medio de fármacos	Nº pacientes con interacción con gefitinib
Hombres	4	58,2	7,25	0
Mujeres	10	73,6	8,0	0
Total	14	69,2	7,7	0

Tabla 77. Descripción general de la población de pacientes en tratamiento con gefitinib.

Grupo terapéutico	Número pacientes	Porcentaje (%)
Sistema digestivo y metabolismo	13	92,86
Sangre y órganos hematopoyéticos	10	71,43
Sistema cardiovascular	8	57,14
Dermatológicos	0	0
Aparato genitourinario	1	7,14
Preparados hormonales sistémicos	5	35,71
Antiinfecciosos uso sistémico	0	0
Antineoplásicos e inmunomoduladores	0	0
Sistema músculoesquelético	2	14,28
Sistema nervioso	10	71,43
Sistema respiratorio	1	7,14
Órganos de los sentidos	0	0
Plantas medicinales	0	0
Otros	0	0

Tabla 78. Prescripción de fármacos no AO en pacientes en tratamiento con gefitinib.

**IMATINIB**

El número total de pacientes en tratamiento con imatinib en la población de estudio fue de 27, de los cuales 17 eran hombres y 10 mujeres. La edad media de la población era de 64,1 años (58,4 años en el grupo de los hombres y 73,9 en el de las mujeres) y el número medio de fármacos por paciente de 4,7 (4,4 en el grupo de los hombres y 5,4 en el de las mujeres). Los fármacos más prescritos eran los pertenecientes al aparato cardiovascular.

De los 27 pacientes, 9 (33,33%) presentaron alguna interacción; de ellos, 6 son hombres y 3 mujeres. Los fármacos implicados en las IF con imatinib son carbamazepina, levotiroxina, simvastatina (la más frecuente, 5 pacientes) y amlodipino. Son interacciones mediadas por mecanismos de tipo FC (carbamazepina-imatinib, imatinib-simvastatina) o por mecanismos desconocidos (imatinib-levotiroxina y amlodipino-imatinib). Así, podemos observar que imatinib interacciona con fármacos del grupo C (cardiovascular), H (preparados hormonales sistémicos) y N (sistema nervioso). La severidad en todos los casos es moderada, y la documentación varía en función de la IF. (Tablas 79 a 82)

Pacientes	Nº total de pacientes	Edad media (años)	Nº medio de fármacos	Nº pacientes con interacción (%)
Hombres	17	58,4	4,4	6 (35,3%)
Mujeres	10	73,9	5,4	3 (30%)
Total	27	64,1	4,7	9 (33,33%)

Tabla 79. Descripción general de la población de pacientes en tratamiento con imatinib.

Grupo terapéutico	Número pacientes	Porcentaje (%)
Sistema digestivo y metabolismo	11	40,74
Sangre y órganos hematopoyéticos	9	33,33
Sistema cardiovascular	19	70,30
Dermatológicos	0	0
Aparato genitourinario	3	11,11
Preparados hormonales sistémicos	2	7,40
Antiinfecciosos uso sistémico	1	3,70
Antineoplásicos e inmunomoduladores	0	0
Sistema músculoesquelético	5	18,52
Sistema nervioso	12	44,44
Sistema respiratorio	0	0
Órganos de los sentidos	0	0
Plantas medicinales	2	7,40
Otros	0	0

Tabla 80. Prescripción de fármacos no AO en pacientes en tratamiento con imatinib.

Grupo ATC del fármaco que interacciona con el AO	Principio activo
Sistema cardiovascular (grupo C)	simvastatina (hipocolesterolemiante) amlodipino (bloqueante canales de calcio)
Preparados hormonales sistémicos (grupo H)	levotiroxina (terapia tiroidea)
Sistema nervioso (grupo N)	carbamazepina (antiepiléptico)

Tabla 81. Grupos farmacológicos de los fármacos que interaccionan con imatinib.

Interacción	Nº de IF	Tipo	Subtipo	Consecuencia	Severidad	Documentación
Amlodipino-imatinib	1	NC	NC	aumenta la toxicidad de imatinib	Moderada	Buena
Carbamazepina-imatinib	1	FC	M	disminuyen los niveles plasmáticos de imatinib (inducción por parte de carbamazepina del metabolismo de imatinib mediado por el citocromo P450 3A4)	Mayor	Aceptable
Imatinib-levotiroxina	2	NC	NC	disminuye eficacia de levotiroxina	Moderada	Excelente
Imatinib-simvastatina	5	FC	M	aumenta Cp de simvastatina, aumentando el riesgo de miopatía y rabdomiolisis	Moderada	Buena

Tabla 82. Descripción de las interacciones farmacológicas con imatinib. FC: farmacocinética; NC: desconocido; M: metabolismo.

## LAPATINIB

El número total de pacientes en tratamiento con lapatinib en la población de estudio fue de 27, de los cuales 2 eran hombres y 25 mujeres. La edad media de la población es de 59,8 años (64,5 años en el grupo de los hombres y 59,4 en el de las mujeres), y el número medio de fármacos por paciente de 5,8 (6,5 en el grupo de los hombres y 5,7 en el de las mujeres). Los fármacos más prescritos han sido aquellos del sistema digestivo y metabolismo, y del sistema nervioso.

De los 27 pacientes, 12 (44,4%) presentaron alguna interacción en la cual estaba implicado lapatinib (todas ellas fueron mujeres). La mayoría de las interacciones detectadas para este fármaco son mediadas por mecanismos farmacocinéticos, entre ellas las que tienen lugar entre dexametasona-lapatinib y lapatinib-fentanilo. Otras interacciones detectadas tienen lugar con fármacos del sistema cardiovascular (amiodarona), antiepilépticos (carbamazepina, fenitoina) y antidepresivos (trazodona). El

nivel de severidad era “mayor” en todas ellas, excepto en la interacción lapatinib-fentanilo (moderada). La documentación en la que está basada la interacción fue de tipo excelente, buena o aceptable según la interacción. (Tablas 83 a 86)

Pacientes	Nº total de pacientes	Edad media (años)	Nº medio de fármacos	Nº pacientes con interacción con lapatinib(%)
Hombres	2	64,5	6,5	0
Mujeres	25	59,4	5,7	12 (48,0%)
Total	27	59,8	5,8	12 (44,4%)

Tabla 83. Descripción general de la población de pacientes en tratamiento con lapatinib.

Grupo terapéutico	Número pacientes	Porcentaje (%)
Sistema digestivo y metabolismo	18	66,66
Sangre y órganos hematopoyéticos	5	18,52
Sistema cardiovascular	9	33,33
Dermatológicos	0	0
Aparato genitourinario	0	0
Preparados hormonales sistémicos	9	33,33
Antiinfecciosos uso sistémico	3	11,11
Antineoplásicos e inmunomoduladores	3	11,11
Sistema músculoesquelético	7	25,92
Sistema nervioso	21	77,77
Sistema respiratorio	2	7,40
Órganos de los sentidos	0	0
Plantas medicinales	0	0
Otros	0	0

Tabla 84. Prescripción de fármacos no AO en pacientes en tratamiento con lapatinib.

Grupo ATC del fármaco que interacciona con el AO	Principio activo
Sistema cardiovascular (grupo C)	amiodarona (antiarrítmico)
Preparados hormonales sistémicos (grupo H)	dexametasona (corticoide sistémico)
Sistema nervioso (grupo N)	fentanilo (analgésico opiode) fenitoína (antiepiléptico) carbamazepina (antiepiléptico) trazodona (antidepresivo)

Tabla 85. Grupos farmacológicos de los fármacos que interaccionan con lapatinib.

Interacción	Nº de IF	Tipo	Subtipo	Consecuencia	Nivel de severidad	Documentación
Amiodarona-lapatinib	2	FC	M	aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT(inhibición de metabolismo mediado por CYP3A4 de amiodarona y/o lapatinib; Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT)	Mayor	Buena
Carbamazepina-lapatinib	1	FC	M	disminuye Cp de lapatinib por inducción del citP450	Mayor	Excelente
Dexametasona-lapatinib	6	FC	M	disminuye la Cp de lapatinib por inducción del CYP 3A4	Mayor	Buena
Fenitoina-lapatinib	1	FC	M	disminuye Cp de lapatinib por inducción del citP450	Mayor	Aceptable
Lapatinib-fentanilo	4	FC	M	lapatinib produce inhibición del metabolismo de fentanilo mediado por el CYP3A4, aumentando la exposición de fentanilo y la depresión respiratoria que produce el mismo.	Moderada	Aceptable
Lapatinib-trazodona	1	FD	TOX	aumenta el intervalo QT por efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Mayor	Aceptable

Tabla 86. Descripción de las interacciones farmacológicas con lapatinib. FC: farmacocinética; M: metabolismo; FD: farmacodinámico; TOX: Toxicidad. Cp: concentración plasmática.

## SORAFENIB

El número total de pacientes en tratamiento con sorafenib en la población de estudio fue de 63, de los cuales 39 eran hombres, y 24 mujeres. La edad media de la población era de 59,9 años, y el número medio de fármacos por paciente de 5,3 (5,7 fármacos en el grupo de los hombres y 4,6 en el de las mujeres). Los fármacos más frecuentemente prescritos pertenecían al grupo de fármacos del sistema digestivo y metabolismo.

De los 63 pacientes en tratamiento con sorafenib, 9 (14,3%) presentaron alguna IF en la cual estaba implicado el AO, de ellos, 5 son hombres y 4 mujeres. 5 pacientes presentaban interacción con corticoesteroides antiinflamatorios (dexametasona), 2 pacientes con antieméticos antagonistas de

receptores de serotonina (ondansetrón), 1 paciente con quinolonas antibacterianas (ciprofloxacino) y 1 paciente con antidepresivos (citalopram). Todas las IF fueron de naturaleza farmacodinámica (FD) mediadas por mecanismos de toxicidad por efecto aditivo. Excepto la interacción dexametasona-sorafenib que es de naturaleza farmacocinética (FC) por inducción del citocromo P-450. La severidad de las IF es mayor en las interacciones con ciprofloxacino y ondansetrón, y moderada en las mediadas por citalopram y dexametasona. La documentación de todas las IF aceptable. (Tablas 87 a 90)

Pacientes	Nº total de pacientes	Edad media (años)	Nº medio de fármacos	Nº pacientes con interacción (%)
Hombres	39	60,5	5,7	5 (12,8%)
Mujeres	24	59,0	4,6	4 (16,6%)
Total	63	59,9	5,3	9 (14,3%)

Tabla 87. Descripción general de la población de pacientes en tratamiento con sorafenib.

Grupo terapéutico	Número pacientes	Porcentaje (%)
Sistema digestivo y metabolismo	43	68,25
Sangre y órganos hematopoyéticos	16	25,39
Sistema cardiovascular	31	49,20
Dermatológicos	0	0
Aparato genitourinario	4	6,35
Preparados hormonales sistémicos	18	28,57
Antiinfecciosos uso sistémico	7	11,11
Antineoplásicos e inmunomoduladores	8	12,70
Sistema músculoesquelético	12	19,05
Sistema nervioso	30	47,62
Sistema respiratorio	2	3,17
Órganos de los sentidos	0	0
Plantas medicinales	3	4,76
Otros	3	4,76

Tabla 88. Prescripción de fármacos no AO en pacientes en tratamiento con sorafenib.



Grupo ATC del fármaco que interacciona con el AO	Principio activo
Sistema digestivo y metabolismo (grupo A)	ondansetrón (antiemético y antinauseoso)
Preparados hormonales sistémicos (grupo H)	dexametasona (corticoide sistémico)
Antiinfecciosos en general uso sistémico (grupo J)	ciprofloxacino (antiinfeccioso)
Sistema nervioso (grupo N)	citalopram (antidepresivo)

Tabla 89. Grupos farmacológicos de los fármacos que interaccionan con sorafenib.

Interacción	Nº de IF	Tipo	Subtipo	Consecuencia	Severidad	Documentación
Ciprofloxacino-sorafenib	1	FD	TOX	aumenta el intervalo QT por efecto aditivo	Mayor	Aceptable
Citalopram-sorafenib	1	FD	TOX	aumenta el intervalo QT y arritmias(efecto aditivo)	Moderada	Aceptable
Dexametasona-sorafenib	5	FC	M	disminuye la Cp de sorafenib (inducción de cit P450)	Moderada	Aceptable
Ondansetrón-sorafenib	2	FD	TOX	aumenta el intervalo QT por efecto aditivo	Mayor	Aceptable

Tabla 90. Descripción de las interacciones farmacológicas con sorafenib. FD:farmacodinámico; FC: farmacocinética; TOX: toxicidad; M: metabolismo.

## SUNITINIB

El número total de pacientes en tratamiento con sunitinib en la población de estudio fue de 46, de los cuales 24 eran hombres y 22 mujeres. La edad media de la población era de 61,5 años, y el número medio de fármacos por paciente de 5,1. Los fármacos más frecuentemente prescritos son los del sistema digestivo y metabolismo, y del aparato cardiovascular.

De los 46 pacientes en tratamiento con sunitinib, 4 (8,7%) presentaron interacción con el AO, siendo todas ellas mujeres. En concreto, la IF descrita fue dexametasona-sunitinib, en la cual la dexametasona (perteneciente al grupo farmacológico de preparados hormonales sistémicos) disminuye la Cp de sunitinib y su metabolito activo por inducción del citocromo P450. La severidad de la interacción es mayor, pudiendo disminuir los efectos farmacológicos del AO y por lo tanto su eficacia terapéutica. (Tablas 91 a 94)

Pacientes	Nº total de pacientes	Edad media (años)	Nº medio de fármacos	Nº pacientes con interacción (%)
Hombres	24	60,4	5,0	0
Mujeres	22	62,8	5,3	4 (18,2%)
Total	46	61,5	5,1	4 (8,7%)

Tabla 91. Descripción general de la población de pacientes en tratamiento con sunitinib.

Grupo terapéutico	Número pacientes	Porcentaje (%)
Sistema digestivo y metabolismo	30	65,22
Sangre y órganos hematopoyéticos	14	30,43
Sistema cardiovascular	24	52,17
Dermatológicos	0	0
Aparato genitourinario	2	4,35
Preparados hormonales sistémicos	14	30,43
Antiinfecciosos uso sistémico	1	2,17
Antineoplásicos e inmunomoduladores	5	10,87
Sistema músculoesquelético	8	17,39
Sistema nervioso	22	47,82
Sistema respiratorio	3	6,52
Órganos de los sentidos	1	2,17
Plantas medicinales	1	2,17
Otros	0	0

Tabla 92. Prescripción de fármacos no AO en pacientes en tratamiento con sunitinib.

Grupo ATC del fármaco que interacciona con el AO	Principio activo
Preparados hormonales sistémicos (grupo H)	dexametasona (corticoide sistémico)

Tabla 93. Grupo farmacológico del fármaco que interacciona con sunitinib.

Interacción	Nº de IF	Tipo	Subtipo	Consecuencia	Severidad	Documentación
Dexametasona-sunitinib	4	FC	M	dexametasona disminuye la Cp de sunitinib y su metabolito activo por inducción del citocromo P450	Mayor	Aceptable

Tabla 94. Descripción de las interacciones farmacológicas con sunitinib.

**TEMOZOLAMIDA**

El número total de pacientes en tratamiento con temozolamida en la población de estudio fue de 78, de los cuales 48 eran hombres y 30 mujeres. La edad media de la población es de 56,1 años, y el número medio de fármacos por paciente de 5. Los fármacos más frecuentemente prescritos son los del sistema nervioso y del sistema digestivo y metabolismo. (Tablas 95 y 96)

Ninguno de los 78 pacientes presentó interacción en la cual la temozolamida estuviera implicada, tal como puede apreciarse en la Tabla 95.

Pacientes	Nº total de pacientes	Edad media (años)	Nº medio de fármacos	Nº pacientes con interacción
Hombres	48	55,7	4,9	0
Mujeres	30	56,8	5,0	0
Total	78	56,1	5,0	0

Tabla 95. Descripción general de la población de pacientes en tratamiento con temozolamida.

Grupo terapéutico	Número pacientes	Porcentaje (%)
Sistema digestivo y metabolismo	47	60,25
Sangre y órganos hematopoyéticos	10	12,82
Sistema cardiovascular	27	34,61
Dermatológicos	0	0
Aparato genitourinario	7	8,97
Preparados hormonales sistémicos	35	44,87
Antiinfecciosos uso sistémico	13	16,66
Antineoplásicos e inmunomoduladores	1	1,28
Sistema músculoesquelético	5	6,41
Sistema nervioso	66	84,61
Sistema respiratorio	2	2,56
Órganos de los sentidos	0	0
Plantas medicinales	1	1,28
Otros	0	0

Tabla 96. Prescripción de fármacos no AO en pacientes en tratamiento con temozolamida.

**TOPOTECAN**

El número total de pacientes en tratamiento con topotecan en la población de estudio fue de 7, de los cuales 5 eran hombres y 2 mujeres. La edad media de la población era de 62,2 años, y el número

medio de fármacos por paciente de 5,4. Los fármacos más frecuentemente prescritos son los del sistema digestivo y metabolismo, sistema nervioso y preparados hormonales sistémicos. (Tablas 97 y 98)

Ninguno de los 7 pacientes en tratamiento con topotecan presentaron interacción en la cual el AO estuviera implicado, tal como aparece descrito en la Tabla 97.

Pacientes	Nº total de pacientes	Edad media (años)	Nº medio de fármacos	Nº pacientes con interacción
Hombres	5	63	5,4	0
Mujeres	2	60,5	5,5	0
Total	7	62,2	5,4	0

Tabla 97. Descripción general de la población de pacientes en tratamiento con topotecan.

Grupo terapéutico	Número pacientes	Porcentaje (%)
Sistema digestivo y metabolismo	5	71,43
Sangre y órganos hematopoyéticos	1	14,28
Sistema cardiovascular	0	0
Dermatológicos	0	0
Aparato genitourinario	0	0
Preparados hormonales sistémicos	5	71,43
Antiinfecciosos uso sistémico	1	14,28
Antineoplásicos e inmunomoduladores	0	0
Sistema músculoesquelético	1	14,28
Sistema nervioso	5	71,43
Sistema respiratorio	2	28,57
Órganos de los sentidos	0	0
Plantas medicinales	0	0
Otros	0	0

Tabla 98. Prescripción de fármacos no AO en pacientes en tratamiento con topotecan.

## VINOELBINA

El número total de pacientes en tratamiento con vinorelbina en la población en estudio fue de 66, de los cuales 53 eran hombres y 13 mujeres. La edad media de la población era de 67,3 años, y el número medio de fármacos por paciente de 6,9. Los fármacos más frecuentemente prescritos son los del sistema digestivo y metabolismo, sistema nervioso y aparato cardiovascular.

De los 66 pacientes sólo 1 (1,5%) presentó interacción en la cual la vinorelbina estuviera implicado.

La interacción se produce con fluconazol aumentando la Cp de vinorelbina y por lo tanto su acción farmacológica con posible riesgo de toxicidad, por un mecanismo de tipo farmacocinético a nivel del metabolismo. Fluconazol es un fármaco antimicótico sistémico que pertenece al grupo farmacológico J (antiinfecciosos en general para uso sistémico). Es una interacción de severidad moderada. (Tablas 99 a 102)

Pacientes	Nº total de pacientes	Edad media (años)	Nº medio de fármacos	Nº pacientes con interacción (%)
Hombres	53	68,5	7,0	0
Mujeres	13	62,7	6,7	1 (7,7%)
Total	66	67,3	6,9	1 (1,5%)

Tabla 99. Descripción general de la población de pacientes en tratamiento con vinorelbina.

Grupo terapéutico	Número pacientes	Porcentaje (%)
Sistema digestivo y metabolismo	52	78,78
Sangre y órganos hematopoyéticos	29	43,94
Sistema cardiovascular	35	53,03
Dermatológicos	0	0
Aparato genitourinario	11	16,66
Preparados hormonales sistémicos	21	31,82
Antiinfecciosos uso sistémico	5	7,57
Antineoplásicos e inmunomoduladores	4	6,06
Sistema músculoesquelético	10	15,15
Sistema nervioso	44	66,66
Sistema respiratorio	19	28,78
Órganos de los sentidos	0	0
Plantas medicinales	3	4,54
Otros	0	0

Tabla 100. Prescripción de fármacos no AO en pacientes en tratamiento con vinorelbina.

Grupo ATC del fármaco que interacciona con el AO	Principio activo
Antiinfecciosos en general para uso sistémico (grupo J)	fluconazol (antimicótico sistémico)

Tabla 101. Grupo farmacológico del fármaco que interacciona con vinorelbina.

Interacción	Nº de IF	Tipo	Subtipo	Consecuencia	Severidad	Documentación
Fluconazol-vinorelbina	1	FC	M	aumenta Cp vinorelbina	Moderada	Aceptable

Tabla 102. Descripción de las interacciones farmacológicas con vinorelbina.

### V.3.2. Análisis global de las interacciones farmacológicas

En este apartado se analizan todas las interacciones farmacológicas detectadas, incluyendo también aquellas que tienen lugar entre fármacos no AO que el paciente tiene establecido en su farmacoterapia.

Los parámetros estudiados han sido:

- número medio de IF
- porcentaje de pacientes que presentaban alguna IF y sus características
- porcentaje de interacciones en las cuales estaba implicado el AO
- nivel de severidad de la misma
- tipo de documentación en la cual se basa la IF
- fármacos implicados en un mayor número de IF
- tipo de IF descritas.

El número total de interacciones farmacológicas (IF) detectadas en la población fue de 572, siendo el número medio de IF de 0,93 por paciente (entre 0 y 9), incluidas no solo las IF que tienen lugar con el fármaco AO, sino también las que ocurren entre el resto de fármacos de otros grupos farmacológicos (no AO). De ellas, 124 (21,67%) tenían lugar con el AO.

El 46,74% de los pacientes presentaban alguna IF, frente al 53,26% que no presentaban ninguna IF (Figura 35).

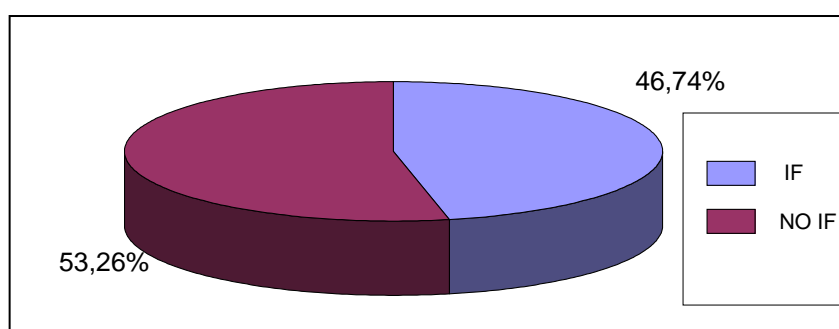


Figura 35. Distribución de la población en función de la presencia o ausencia de IF.

El número de interacciones farmacológicas por paciente queda reflejado en la gráfica 36. Como puede apreciarse en la misma, más de la mitad de los pacientes no presentaron ninguna IF (53,26%). Aquellos que presentaban alguna IF, lo más frecuente es que presenten 1 IF (24,76%) o 2 IF (10,1%) y sólo un 11,9% de los pacientes presentaban 3 o más IF.

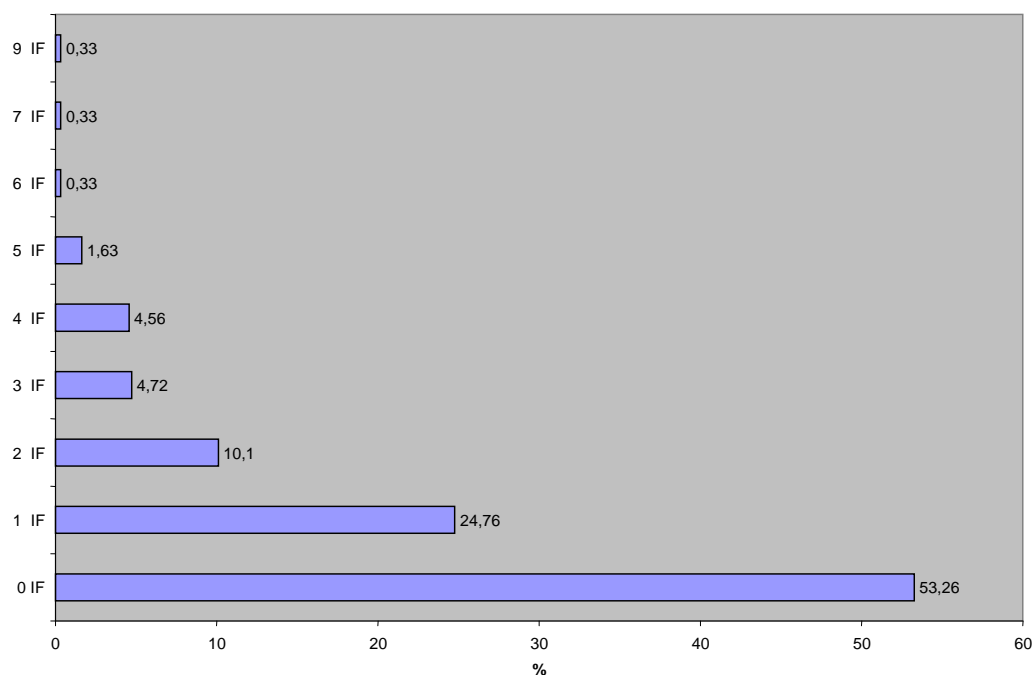


Figura 36. Distribución del número de interacciones farmacológicas por paciente.

En la Tabla 103 podemos observar las características demográficas de las poblaciones diferenciadas por pacientes con y sin IF. Como podemos apreciar los valores son bastante homogéneos, si bien se observa diferencia en el número medio de fármacos prescritos, el cual es bastante menor en la población sin IF.

Población de estudio	Número de pacientes (%)		Edad media (años) [rango]	Número medio de fármacos [rango]	Metastásicos (%)	Alérgicos o intolerantes a fármacos (%)
Con IF	287 (46,74%)	Hombres 174	65,7 [22-91]	7,1 [2-15]	149 (51,9%)	54 (18,8%)
		Mujeres 113				
Sin IF	327 (53,26%)	Hombres 193	61,47 [25-91]	4,3 [2-13]	137 (41,9%)	49 (15,0%)
		Mujeres 134				

Tabla 103. Características demográficas de la población diferenciada según la presencia o no de interacción.

Tal como se recoge en las Tablas 104 y 105, del total de pacientes que presentaron alguna IF, en el 18,90% de los casos estaba implicado el AO, mientras que en el 37,3% de los casos no intervenía el AO, pero sí otro fármaco perteneciente a los diferentes grupos farmacológicos.

Interacción con AO	Número de pacientes	Porcentaje (%)
NO	498	81,10
SI	116	18,90

Tabla 104. Distribución de la población en función de la existencia o no de interacciones farmacológicas con el AO.

Interacción entre fármacos no AO	Número de pacientes	Porcentaje (%)
NO	385	62,70
SI	229	37,30

Tabla 105. Distribución de la población en función de la existencia o no de interacciones farmacológicas con fármacos distintos al AO.

### V.3.2.1. Tipo de interacciones

En relación al tipo de Interacción detectada, observamos que el 52,1% de las IF fueron farmacocinéticas, y el 36,36% farmacodinámicas. Un 11,54% eran mediadas por mecanismos desconocidos.



Dentro de las IF farmacocinéticas, la clasificación fue la siguiente: 59,66% relacionadas con metabolismo, 33% de absorción, 4% de eliminación, y un 3,34% de distribución.

Los resultados obtenidos tras el estudio de las IF farmacodinámicas, permite determinar que el 38,64% eran mediadas por mecanismos de toxicidad, en el 25,60% estaba implicado un mecanismo de antagonismo, 25,12% de agonismo, 8,70% mediadas por electrolitos, 1,44% de antagonismo y toxicidad y 0,50% de agonismo- antagonismo.

Estos resultados se muestran en las Figuras 37, 38 y 39.

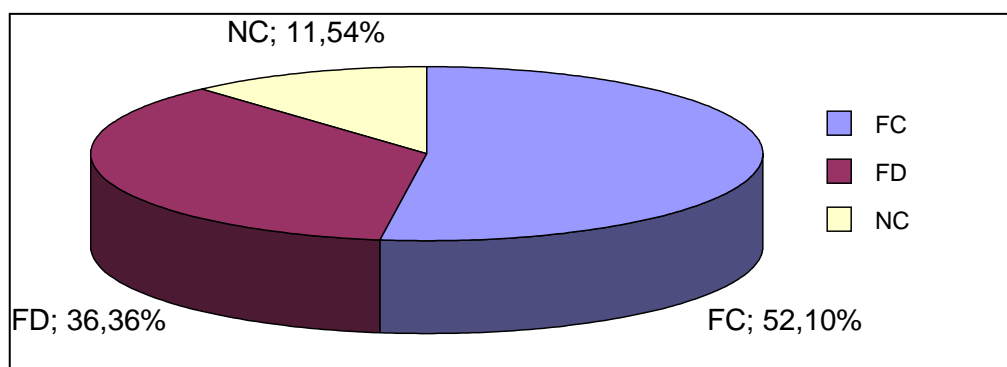


Figura 37. Clasificación de las interacciones farmacológicas según el tipo de mecanismo implicado.

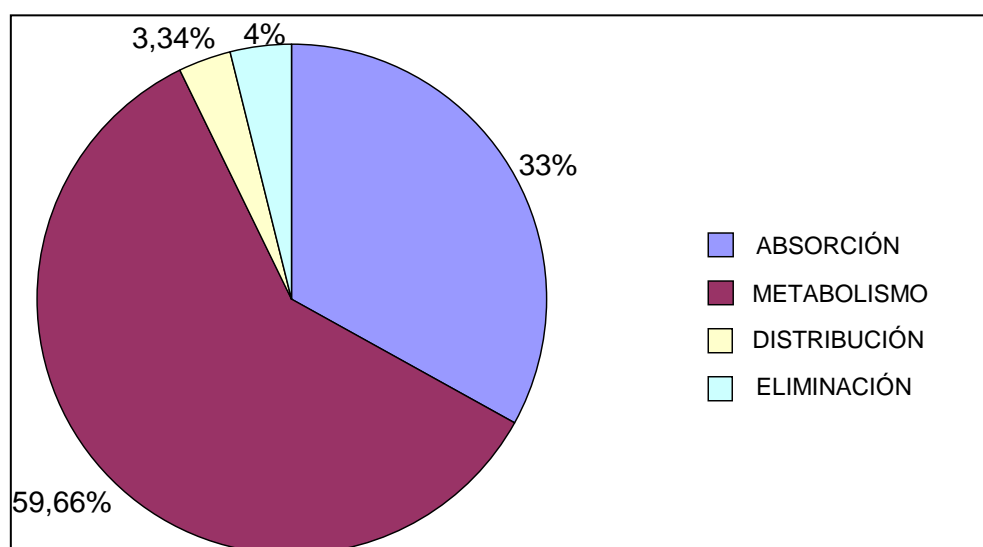


Figura 38. Clasificación de las interacciones farmacológicas farmacocinéticas.

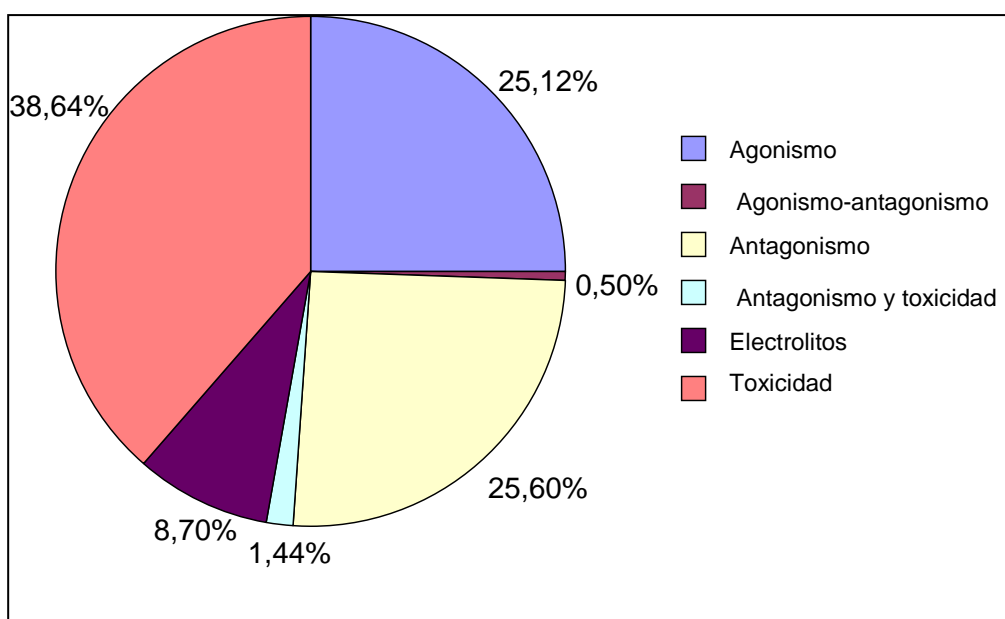


Figura 39. Clasificación de las interacciones farmacológicas farmacodinámicas.

### V.3.2.2. Fármacos implicados en las interacciones

A modo de resumen podemos decir que los fármacos que están implicados en un mayor número de IF son aquellos del grupo terapéutico C (sistema cardiovascular), seguidos de los del grupo N (sistema nervioso), y del grupo A (sistema digestivo y metabolismo), tal como queda resumido en la Figura 40.

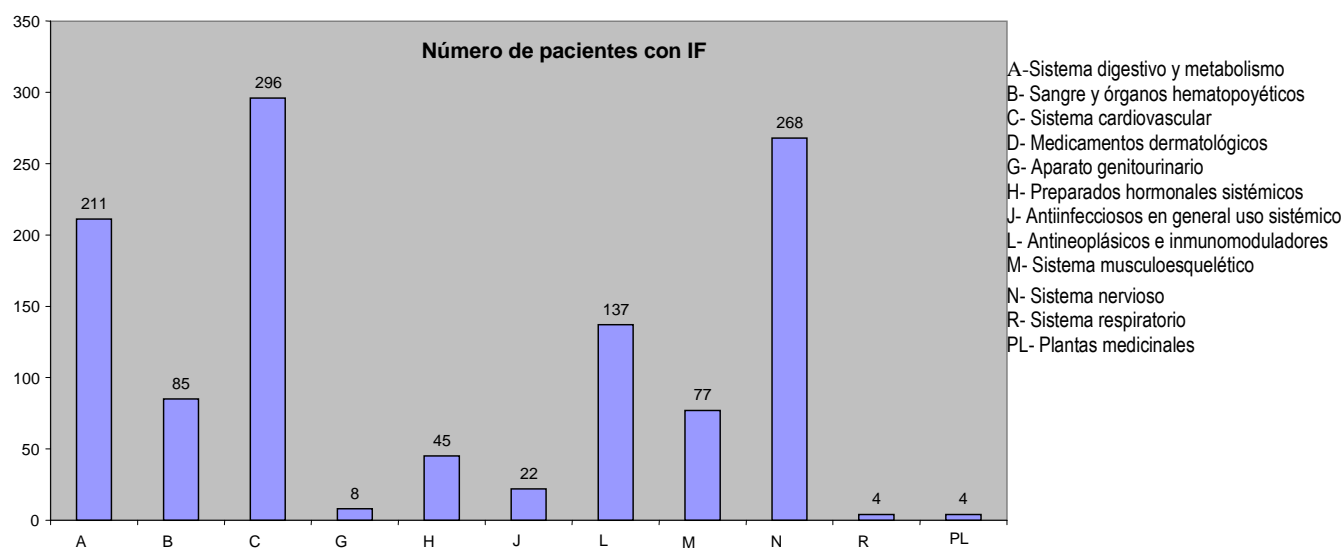


Figura 40. Distribución del número de interacciones por grupos terapéuticos

El análisis detallado de los resultados obtenidos en este apartado nos permite determinar que, atendiendo a las IF de cada uno de los grupos farmacológicos, los fármacos que están implicados en un mayor número de IF son los siguientes:

Sistema digestivo y metabolismo: omeprazol (129)  
 Sangre y órganos hematopoyéticos: acenocumarol (35)  
 Sistema cardiovascular: enalapril (45)  
 Aparato genitourinario: furosemida (27)  
 Hormonas sistémicas: dexametasona (29)  
 Antiinfecciosos sistémicos: fluconazol (7)  
 Antineoplásicos e inmunomoduladores: erlotinib (79)  
 Sistema musculoesquelético: ibuprofeno (57)  
 Sistema nervioso: morfina (5)  
 Sistema respiratorio: formoterol (2)  
 Plantas medicinales: hipérico (3)

### V.3.2.3. Nivel de severidad y tipo de documentación

En cuanto al nivel de severidad y documentación de las IF se observa que la mayoría fueron de tipo moderadas (48,25%) o mayor (44,58%), apareciendo en menor proporción las IF de menor severidad (5,77%) y de tipo contraindicado (1,4%).

Considerando el tipo de documentación en la cual se apoya la base de datos consultada para la clasificación, se aprecia que, en un 13,11% de los casos la documentación era excelente, en un 61,01% era buena y en un 25,87% era aceptable.

En las Tablas 106 y 107 se recogen los datos de distribución en función del nivel de severidad de la interacción farmacológica y en función del tipo de documentación.

Nivel de severidad	Número de IF	Porcentaje (%)
Contraindicado	8	1,40
Mayor	255	44,58
Moderada	276	48,25
Menor	33	5,77

Tabla 106. Distribución según la severidad de la interacción farmacológica

Documentación	Número de IF	Porcentaje (%)
Excelente	75	13,11
Buena	349	61,01
Aceptable	148	25,87

Tabla 107. Distribución según la documentación de la interacción farmacológica.

#### V.3.2.4. Descripción de las interacciones

La descripción se ha realizado agrupando las IF detectadas por orden alfabético y grupo terapéutico: Fármacos del sistema digestivo y metabolismo, de la sangre y órganos hematopoyéticos, del sistema cardiovascular, fármacos hormonales sistémicos, antiinfecciosos sistémicos, antineoplásicos e inmunomoduladores, fármacos del sistema musculoesquelético, sistema nervioso, sistema respiratorio y otros. Todas ellas aparecen recogidas en las Tablas 108-117. Con el fin de distinguir los fármacos antineoplásicos orales de dispensación hospitalaria incluidos en el estudio, éstos aparecen marcados en negrita.

Grupo farmacológico	Fármacos implicados en la IF		Número pacientes
Grupo A Fármacos del sistema digestivo y metabolismo	Almagato	enalapril	1
		<b>erlotinib</b>	1
		hierro	1
		levotiroxina	1
	Aprepitant	dexametasona	1
	Calcio	digoxina	1
		hidroclorotiazida	1
	Cianocobalamina	omeprazol	6
	Colecalciferol	colestiramina	1
	Domperidona	<b>sunitinib</b>	2
	Glibenclamida	hidroclorotiazida	4
		metformina	1
		ramipril	1
		simvastatina	1
	Hidróxido de aluminio	<b>erlotinib</b>	1
	Insulina	levofloxacino	1
		levotiroxina	2
		propranolol	1
		lanreotido	1
	Metformina	trimetoprim	1
		morfina	4
		nebivolol	2
		propranolol	1
	Metoclopramida	mirtazapina	2
	Omeprazol	tacrolimus	1
	Ondansetron	<b>sorafenib</b>	2

Tabla 108. Interacciones farmacológicas de fármacos del sistema digestivo y metabolismo.

Grupo farmacológico	Fármacos implicados en la IF		Número pacientes
Grupo B Fármacos de la sangre y órganos hematopoyéticos	Ácido acetilsalicílico	acenocumarol	1
		enalapril	1
		enoxaparina	1
		hidroclorotiazida	1
		valproico	1
	Acido fólico	metotrexate	1
	Acenocumarol	alopurinol	5
		amiodarona	8
		atorvastatina	1
		capecitabina	6
		dexametasona	2
		erlotinib	2
		metamizol	1
		omeprazol	6
		paracetamol	2
		pentoxifilina	1
	Arginina	espironolactona	1
	Bemiparina	ibuprofeno	1
	Bicarbonato	glibenclamida	1
	Clopidogrel	diltiazem	2
		esomeprazol	1
		ibuprofeno	2
		omeprazol	7
		pentoxifilina	1
		torsemida	1
		venlafaxina	1
	Enoxaparina	<i>Gingko biloba</i>	1
		ibuprofeno	3
	Hierro	levotiroxina	1
		omeprazol	11
		venlafaxina	1

Tabla 109. Interacciones farmacológicas de fármacos de la sangre y órganos hematopoyéticos.

Grupo farmacológico	Fármacos implicados en la IF		Número pacientes
Grupo C Fármacos del sistema cardiovascular	Amilorida	digoxina	1
		ibuprofeno	3
		metformina	2
		olmesartán	2
	Amiodarona	atenolol	2
		atorvastatina	2
		budesonida	1
		digoxina	2
		<b>lapatinib</b>	2
		metoprolol	2
		torsemida	1
	Amlodipino	atenolol	2
		carvedilol	1
		diclofenaco	1
		<b>imatinib</b>	1
		indometacina	1
		labetalol	1
		simvastatina	5
		bisoprolol	1
		nebivolol	2
	Atenolol	calcio	1
		digoxina	1
		formoterol	1
		hidroxido de aluminio	1
		ibuprofeno	2
		insulina	3
		metformina	4
		tamsulosina	3
	Atorvastatina	digoxina	1
		diltiazem	1
		fluconazol	1
		pioglitazona	1
	Bisoprolol	tamsulosina	1
	Candesartán	indometacina	1
		lisinopril	1
	Captopril	furosemida	1

Grupo C Fármacos del sistema cardiovascular (Cont.)		hidroclorotiazida	1
	Carvedilol	digoxina	3
		ibuprofeno	4
		metformina	1
		tamsulosina	1
	Clortalidona	enalapril	1
	Digoxina	diltiazem	1
		furosemida	3
		hidroclorotiazida	1
		metformina	1
		simvastatina	1
		omeprazol	2
		torsemida	1
	Diltiazem	fenitoina	1
		furosemida	1
		ibuprofeno	1
		metamizol	1
		simvastatina	2
		tamsulosina	3
	Doxazosina	nebivolol	1
	Enalapril	eplerenona	1
		espironolactona	2
		furosemida	8
		hidroclorotiazida	4
		ibuprofeno	10
		ketorolaco	1
		metformina	8
		potasio	1
		torsemida	5
		trimetoprim	2
	Eplerenona	valsartán	1
	Espironolactona	ibuprofeno	2
		losartán	1
		metamizol	1
		olmesartán	2
		telmisartán	1
	Flecainida	hidroclorotiazida	1
		propranolol	2
	Furosemida	ibuprofeno	8
		propranolol	4



Grupo C Fármacos del sistema cardiovascular (Cont.)		teofilina	2
	Hidroclorotiazida	ibuprofeno	6
		indometacina	1
		metamizol	1
		prednisona	2
		propranolol	1
	Irbesartán	potasio	1
	Labetalol	repaglinida	1
	Pentoxifilina	teofilina	1
	Simvastatina	verapamilo	1

Tabla 110. Interacciones farmacológicas de fármacos del sistema cardiovascular.

Grupo farmacológico	Fármacos implicados en la IF		Número pacientes
Grupo H Fármacos hormonales sistémicos	Dexametasona	efavirenz	1
		everolimus	1
		fenitoina	5
		<b>lapatinib</b>	6
		levofloxacino	1
		<b>sorafenib</b>	5
		<b>sunitinib</b>	4
	Levotiroxina	metformina	1
		simvastatina	2
	Prednisona	salbutamol	1

Tabla 111. Interacciones farmacológicas de fármacos hormonales sistémicos, excepto hormonas sexuales

Grupo farmacológico	Fármacos implicados en la IF		Número pacientes
Grupo J Fármacos antiinfecciosos para uso sistémico	Ciprofloxacino	dexametasona	2
		<b>erlotinib</b>	1
		propranolol	1
		<b>sorafenib</b>	1
	Fluconazol	omeprazol	2
		<b>vinorelbina</b>	1
	Ketoconazol	omeprazol	1
		prednisona	1

Tabla 112. Interacciones farmacológicas de fármacos antiinfecciosos para uso sistémico.

Grupo farmacológico	Fármacos implicados en la IF		Número pacientes
Grupo L Fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores	<b>Abiraterona</b>	ketoconazol	1
	Acido micofenólico	omeprazol	1
	Ciclosporina	simvastatina	1
	<b>Erlotinib</b>	esomeprazol	4
		famotidina	1
		fenitoína	1
		hipérico	1
		lansoprazol	1
		omeprazol	63
		rabeprazol	1
		ranitidina	1
	Everolimus	simvastatina	2
	<b>Imatinib</b>	levotiroxina	2
		simvastatina	5
	Interferon	lamivudina	1
	<b>Lapatinib</b>	trazodona	1
	<b>Nilotinib</b>	omeprazol	2

Tabla 113. Interacciones farmacológicas de fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores.

Grupo farmacológico	Fármacos implicados en la IF		Número pacientes
Grupo M Fármacos del sistema musculoesquelético	Acido alendronico	calcio	1
	Alopurinol	captopril	2
		ciclosporina	1
	Colchicina	simvastatina	1
	Diclofenaco	<i>Ginkgo biloba</i>	1
		valsartán	1
	Ibuprofeno	paroxetina	1
		irbesartán	1
		metamizol	2
		paroxetina	1
		telmisartán	1
		torsemida	2
		valsartán	1
		venlafaxina	4
	Naproxeno	pregabalina	1
		torsemida	2

Tabla 114. Interacciones farmacológicas de fármacos del sistema musculoesquelético.

Grupo farmacológico	Fármacos implicados en la IF		Número pacientes
Grupo N Fármacos del sistema nervioso	Alprazolam	fentanilo	2
		morfina	1
		omeprazol	6
	Amitriptilina	levomepromazina	1
		morfina	1
		venlafaxina	3
	Buprenorfina	morfina	1
	Duloxetina	metoclopramida	1
		tramadol	1
	Carbamazepina	clonazepam	1
		dexametasona	1
		<b>erlotinib</b>	1
		fenitoina	2
		fentanilo	1
		<b>imatinib</b>	1
		<b>lapatinib</b>	1
		levetiracetam	3
		omeprazol	3
		paracetamol	1
	Citalopram	fentanilo	1
		ibuprofeno	1
		metamizol	1
		metoclopramida	3
		omeprazol	5
		paroxetina	1
		<b>sorafenib</b>	1
		trazodona	1
	Clomipramina	metoclopramida	1
	Clonazepam	fenitoina	1
		fentanilo	1
		morfina	2
	Clorazepato	morfina	1
		omeprazol	1
	Codeina	lorazepam	3
		morfina	2
		oxicodona	1
	Diazepam	fluoxetina	1

Grupo N Fármacos del sistema nervioso (Cont.)		morfina	1
		omeprazol	5
	Escitalopram	ibuprofeno	1
		metamizol	1
	Fenitoina	lamotrigina	1
		<b>lapatinib</b>	1
		levotiroxina	1
		nortriptilina	1
		omeprazol	5
		paracetamol	4
		prednisona	1
		simvastatina	2
		valproico	1
	Fentanilo	fluconazol	3
		<b>lapatinib</b>	4
		lorazepam	10
		morfina	8
		oxicodona	2
		paroxetina	2
	Funitrazepam	morfina	1
	Gabapentina	morfina	1
	Haloperidol	metoclopramida	1
		paroxetina	1
		trazodona	1
	Lorazepam	morfina	11
		oxicodona	2
		zolpidem	4
	Lormetazepam	morfina	1
	Midazolam	omeprazol	1
	Mirtazapina	olanzapina	1
	Oxicodona	zolpidem	1
	Paroxetina	tramadol	2
	Risperidona	trimetoprim	1
	Venlafaxina	zolpidem	1

Tabla 115. Interacciones farmacológicas de fármacos del sistema nervioso.

Grupo farmacológico	Fármacos implicados en la IF	Número pacientes
Grupo R Fármacos del sistema respiratorio	formoterol-nebivolol	1

Tabla 116. Interacciones farmacológicas de fármacos del sistema respiratorio.

Grupo farmacológico	Fármacos implicados en la IF	Número pacientes
Otros	hipérico-omeprazol	1
	hipérico-simvastatina	1

Tabla 117. Interacciones farmacológicas de otros fármacos.

## **V.4. FACTORES ASOCIADOS A LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS CON FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS**

Tal como se ha descrito en material y método, se estudian en este apartado el tipo de tumor, enfermedad avanzada, número de fármacos, sexo y edad, como factores asociados a las IF con antineoplásicos orales en la población de estudio. Se analizaron en relación a:

- presencia de IF con AO
- tipo de IF
- nivel de severidad

Para una mayor simplificación en la presentación de los resultados, las tablas de esta sección se presentan con fuentes de dos colores por lo que permite dos lecturas diferentes:

- En horizontal se leerán los valores reflejados en color verde
- En vertical, se leerán los valores cuya fuente se expresa en color rojo

Se determinó el valor de p con el objetivo de relacionar los distintos factores (tipo de tumor, metástasis, número de fármacos, sexo y edad) con la presencia de IF con AO, para determinar si éstos constituían o no factores de riesgo.

### **V.4.1. Tipo de tumor**

#### **V.4.1.1. Interacción farmacológica con el antineoplásico oral**

Al relacionar el tipo de tumor con la mayor o menor presencia de IF con los AO, obtenemos que la patología con mayor porcentaje de IF con el AO es el cáncer de tiroides (100%). Todos los casos de cáncer de tiroides en la población de estudio presentaron alguna IF con el AO. A continuación, le siguen el cáncer de pulmón (el 61,86% de los pacientes diagnosticados de neoplasia de pulmón presentaron alguna IF con el AO), otros (54,55%), ginecológicos (37,50%), ORL (36,36%), digestivo (26,14%), TOD (25%), urogenitales (19,05%), y por último neoplasias del SNC (4,55%).

Los valores de p obtenidos, indican que las variaciones son estadísticamente significativas en relación al cáncer de pulmón, digestivo y del SNC. Así, el cáncer de pulmón constituiría un factor de riesgo para sufrir IF con AO, y las neoplasias digestivas y del SNC estarían relacionadas significativamente con una menor presencia de las mismas.

Todos los valores quedan reflejados en la Tabla 118.

IF CON AO	ORL (%)	PULMON (%)	DIGESTIVO (%)	GINECO- LÓGICO (%)	URO- GENITAL (%)	SNC (%)	MISCELANEA (%)	TIROIDES (%)	TOD (%)	TOTAL (%)
NO (%)	4,00 63,64	21,14 38,14	37,14 73,86	11,43 62,50	9,71 80,95	12,00 95,45	2,86 45,45	0,00 0,00	1,71 75,00	100
SI (%)	3,57 36,36	53,57 61,86	20,54 26,14	10,71 37,50	3,57 19,05	0,89 4,55	5,36 54,55	0,89 100,00	0,89 25,00	100
Total (%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	-
p	0,795	0,001	0,001	0,858	0,050	0,001	0,140	1,000	1,000	-

Tabla 118. Distribución de las interacciones farmacológicas con AO en función del tipo de neoplasia.

ORL: otorrinolaringológico; SNC: sistema nervioso central; TOD: tumor de origen desconocido.

#### V.4.1.2. Tipo de interacción farmacológica

En todos los tipos de tumor, más de la mitad de los pacientes presentan IF con el AO de tipo **Farmacocinético**. Este porcentaje es especialmente alto en los pacientes con cáncer de ORL (83,3% frente al 16,67% que son de tipo FD), SNC (100%), tiroides (100% de tipo FC), y TOD (100% de tipo FC). En los pacientes con tumores digestivos el 66,67% de las IF son de tipo FC, frente a 27,78% de tipo FD y 5,56% de mecanismo desconocido.

En los pacientes con neoplasias urogenitales el 66,67% de las IF son de tipo FC, frente a 33,33% de tipo FD.

En los pacientes con tumores ginecológicos el 65,63% de las IF son de tipo FC, frente a 31,25% de tipo FD y 3,13% de mecanismo desconocido.

En los pacientes con cáncer de pulmón el 64,83% de las IF con el AO son de tipo FC, frente a 28,97% de tipo FD y 6,21% de mecanismo desconocido.

En el grupo de pacientes con otros tumores, el 53,85% de las IF son de tipo FC, frente a 7,69% de tipo FD y un elevado porcentaje (38,46%) son de mecanismo desconocido.

TIPO DE IF	ORL (%)	PULMON (%)	DIGESTIVO (%)	GINECO-LÓGICO (%)	URO-GENITAL (%)	SNC (%)	MISCELANEA (%)	TIROIDES (%)	TOD (%)	TOTAL (%)
FC (%)	3,09 83,33	58,02 64,83	14,81 66,67	12,96 65,63	3,70 66,67	1,23 100,00	4,32 53,85	0,62 100,00	1,23 100,0	100
FD (%)	1,49 16,67	62,69 28,97	14,93 27,78	14,93 31,25	4,48 33,33	0,00 0,00	1,49 7,69	0,00 0,00	0,00 0,00	100
UNK (%)	0,00 0,00	52,94 6,21	11,76 5,56	5,88 3,13	0,00 0,00	0,00 0,00	29,41 38,46	0,00 0,00	0,00 0,00	100
Total(%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	

Tabla 119. Clasificación del tipo de interacción farmacológica con AO en función del tipo de neoplasia. ORL: otorrinolaringológico; SNC: sistema nervioso central; TOD: tumor de origen desconocido.

#### V.4.1.3. Nivel de severidad

Como podemos observar en la tabla que aparece a continuación (Tabla 120), en casi todos los tipos de tumor el nivel de severidad de la interacción detectada es mayor o moderado, excepto en cáncer de tiroides (que son todos de tipo moderado) y en los tumores TOD y del SNC, en los cuales existe un 50% de IF con el AO de tipo mayor y 50% de tipo moderado.

En un estudio más detallado podemos apreciar lo siguiente:

- Tumores ORL el 66,67% de las IF son de tipo mayor y 33,33% moderadas.
- Tumores de pulmón el 60,69% de las IF son de tipo mayor, 31,72% moderadas, y 7,59% menores.
- Tumores digestivos el 55,56% de las IF son de tipo mayor y 44,44% moderadas.
- Tumores ginecológicos el 81,25% de las IF son de tipo mayor y 18,75% moderadas.
- Tumores urogenitales el 55,56% de las IF son de tipo mayor y 44,44% moderadas.
- Tumores del SNC y TOD el 50% de las IF son de tipo mayor y 50% moderadas.
- Tumores de tiroides el 100% de las IF son moderadas.
- Pacientes con otros tipos de tumores el 30,77% de las IF son de tipo mayor y 69,23% moderadas.



NIVEL SEVERIDAD (%)	ORL (%)	PULMON (%)	DIGESTIVO (%)	GINECO-LÓGICO (%)	URO-GENITAL (%)	SNC (%)	MISCELANEA (%)	TIROIDES (%)	TOD (%)	TOTAL (%)
Mayor	2,72 66,67	59,18 60,69	13,61 55,56	17,01 81,25	3,40 55,56	0,68 50,00	2,72 30,77	0,00 0,00	0,68 50,00	100
Moderada	2,33 33,33	53,49 31,72	18,60 44,44	6,98 18,75	4,65 44,44	1,16 50,00	10,47 69,23	1,16 100,00	1,16 50,00	100
Menor	0,00 0,00	100,00 7,59	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	100
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	

Tabla 120. Clasificación de la severidad de las interacciones farmacológicas con AO en función del tipo de neoplasia. ORL: otorrinolaringológico; SNC: sistema nervioso central; TOD: tumor de origen desconocido.

## V.4.2. Presencia de metástasis

### V.4.2.1. Interacción farmacológica con el antineoplásico oral

El 56,25% de los pacientes con IF con el AO eran metastásicos, frente al 43,75% que no lo eran.

Al calcular el valor de p, obtenemos un valor de 0,2398, no encontrándose por tanto variaciones estadísticamente significativas.

IF CON AO (%)	Sin metástasis (%)	Con metástasis (%)	TOTAL (%)
NO	50,86 64,49	49,14 57,72	100
SI	43,75 35,51	56,25 42,28	100
Total	100	100	

Tabla 121. Clasificación de las interacciones farmacológicas con AO en función de la presencia o ausencia de metástasis. p= 0,2398

### V.4.2.2. Tipo de interacción farmacológica

El 64,93% de los pacientes con metástasis, presentan IF con AO de tipo FC, 26,87% de tipo FD, y 8,21% interacciones mediadas por mecanismos desconocidos. (Tabla 122)

TIPO DE IF CON EL AO (%)	Sin metástasis (%)	Con metástasis (%)	TOTAL (%)
FC	46,30 66,96	53,70 64,93	100
FD	46,27 27,68	53,73 26,87	100
UNK	35,29 5,36	64,71 8,21	100
Total	100	100	

Tabla 122. Clasificación del tipo de las interacciones farmacológicas con AO en función de la presencia o ausencia de metástasis.

### V.4.2.3. Nivel de severidad

Considerando los pacientes con y sin metástasis de forma global, la severidad de las IF con el AO detectadas han sido, de mayor a menor porcentaje, de tipo mayor, moderado y menor.

En el grupo de pacientes con metástasis: el 61,20% de las IF con el AO fueron mayores, 33,58% moderadas y 5,22% menores.

En el grupo de pacientes sin metástasis: el 59,82% de las IF con el AO fueron mayores, 36,61% moderadas y 3,57% menores. (Tabla 123)

NIVEL DE SEVERIDAD (%)	Sin metástasis (%)	Con metástasis (%)	TOTAL (%)
Mayor	44,90 59,82	55,10 61,20	100
Moderado	47,67 36,61	52,33 33,58	100
Menor	36,36 3,57	63,64 5,22	100
Total	100	100	

Tabla 123. Clasificación de la severidad de las interacciones farmacológicas con AO en función de la presencia o ausencia de metástasis.

### V.4.3. Número de fármacos

#### V.4.3.1. Interacción farmacológica con el antineoplásico oral

No existen diferencias importantes en el número de fármacos prescritos entre el grupo de pacientes con IF con AO y el grupo de pacientes sin IF, siendo el número medio de fármacos prescritos 7 (mínimo de 2 y máximo de 15 en el grupo de población sin IF con AO y entre un mínimo de 2 y 13 en la población con IF con AO).

Al calcular el valor de p, obtenemos un valor de 0,4290, no encontrándose por tanto variaciones estadísticamente significativas.

Interacción con AO	Media*	Mínimo	Máximo
NO	7,09	2,00	15,00
SI	7,28	2,00	13,00

Tabla 124. Clasificación de la población con y sin IF con AO en función del número de fármacos prescritos.

\*p =0,4290

#### V.4.3.2. Nivel de severidad

Los pacientes que presentan alguna IF con el AO de un nivel de severidad “mayor”, tienen prescritos una media de 8 fármacos (entre un rango de 2-13).

Los pacientes con IF con el AO de un nivel de severidad “moderado”, tienen prescritos una media de 9 fármacos (entre un rango de 3-13).

En cuanto a los pacientes con IF con el AO de un nivel de severidad “menor”, tienen prescritos una media de 10 fármacos, (entre un rango de 4-13).

Nivel severidad	Media	Mínimo	Máximo
Mayor	7,87	2,00	13,00
Moderado	8,78	3,00	13,00
Menor	9,27	4,00	13,00

Tabla 125. Clasificación del nivel de severidad de las interacciones farmacológicas con AO en función del número de fármacos

## V.4.4. Sexo

### V.4.4.1. Interacción farmacológica con el antineoplásico oral

De todos los pacientes que presentan IF con AO, el 62,5% son hombres, y 37,5% son mujeres. Siendo por tanto más frecuentes en la población masculina que en la femenina. El valor de p obtenido (0,6034) indica que no existen diferencias estadísticamente significativas.

INTERACCIÓN CON AO	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
NO (%)	59,43	40,57	100
SI (%)	62,50	37,50	100

Tabla 126. Clasificación de las interacciones farmacológicas con AO en función del sexo.  
p= 0,6034

### V.4.4.2. Tipo de interacción farmacológica

De forma general en la población estudiada (tanto hombres como mujeres), más de la mitad presentan IF de tipo FC.

De todos los hombres con IF con AO, el 64,7% presentaban IF de tipo FC, 28,85% de tipo FD, y 6,41% mediadas por mecanismos desconocidos.

De las mujeres con IF, el 67,78% presentaban IF de tipo FC, 24,44% de tipo FD, y 7,78% mediadas por mecanismos desconocidos.

La lectura de la tabla en horizontal (color de la fuente verde) nos permite apreciar que, de todas las interacciones de tipo farmacocinético, el 62,35% corresponden a hombres, y el 37,65% a mujeres.

De todas las FD, el 67,16% corresponden a hombres y el 32,84% a mujeres. De todas la desconocidas, el 58,82% se recogían en hombres, y el 41,18% en mujeres.

TIPO DE IF CON AO	HOMBRES (%)	MUJERES (%)	Total (%)
FC (%)	62,35 64,74	37,65 67,78	100
FD (%)	67,16 28,85	32,84 24,44	100
UNK (%)	58,82 6,41	41,18 7,78	100

Tabla 127. Clasificación en función del sexo del tipo de interacciones farmacológicas con AO.  
p= 0,7261

#### V.4.4.3. Nivel de severidad

Tanto en hombres como en mujeres, la severidad de las interacciones detectadas ha sido, principalmente, de tipo mayor y moderado. En menor porcentaje, de tipo menor, siendo los resultados concretos los que aparecen en la Tabla 128.

NIVEL DE SEVERIDAD DE LA IF CON AO	HOMBRES (%)	MUJERES (%)	Total (%)
Mayor (%)	59,86 57,05	40,14 66,67	100
Moderada (%)	68,60 37,82	31,40 30,00	100
Menor (%)	72,73 5,13	27,27 3,33	100
Total	100	100	

Tabla 128. Clasificación de la severidad de las interacciones farmacológicas con AO en función del sexo

#### V.4.5. Edad

##### V.4.5.1. Interacción farmacológica con el antineoplásico oral

Los pacientes de la población de estudio que presentaron IF con el AO, presentaban una edad media de 65,61 años ( 22 años de edad mínima y 89 de máxima), siendo los percentiles 50, 25 y 75 de 66,5, 58 y 75 años, respectivamente. Estos datos son similares a los obtenidos en la población que no presentaban IF con el AO, los cuales presentaban una edad media de 62,97 años (25 años de edad mínima y 91 de máxima), siendo los percentiles 50,25 y 75 de 64, 55 y 73 años respectivamente.

Al calcular el valor de p, obtenemos un valor de 0,0752, no encontrándose por tanto variaciones estadísticamente significativas.

INTERACCIÓN CON EL AO	Media*	Mínimo	Máximo
NO	62,97	25,00	91,00
SI	65,61	22,00	89,00

Tabla 129. Distribución de la población con interacciones farmacológicas con el AO en función de la edad.

\*p= 0,0752

#### V.4.5.2. Tipo de interacción farmacológica

Como podemos observar en la Tabla 130, al analizar la relación entre el tipo de IF y la edad, no existen grandes diferencias, siendo la edad media muy similar en los distintos tipos de IF (FC, FD y las mediadas por mecanismos desconocidos).

En concreto, las medias de edad son 65.76, 65.60 y 68.47 años en los grupos de IF FC, FD y desconocido, respectivamente.

Tipo de IF con el AO	Media	Mínimo	Máximo
FC	65,76	22,00	89,00
FD	65,60	22,00	85,00
NC	68,47	51,00	82,00

Tabla 130. Distribución del tipo de interacciones farmacológicas con el AO en función de la edad.

#### V.4.5.3. Nivel de severidad

El estudio de la relación entre edad y nivel de severidad de la IF con el AO, nos permite indicar, tal como aparece en la Tabla 131, que en los pacientes con IF de severidad “mayor” la edad media es de 66,12 años, de 66,70 años en los que presentan IF de severidad moderado, y de 57,82 años en los pacientes con IF de severidad menor.

Nivel severidad	Media	Mínimo	Máximo
Mayor	66,12	22,00	89,00
Moderado	66,70	40,00	86,00
Menor	57,82	22,00	80,00

Tabla 131. Clasificación de la severidad de interacciones farmacológicas con el AO en función de la edad.

## V.5. ESTUDIO DE PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS Y RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN DETECTADOS EN LA POBLACIÓN SELECCIONADA

Se realizó un análisis de los PRM y RNM en la población de estudio, tal como se recoge en Material y Método. Se ha estudiado el número de pacientes con PRM y RNM, los tipos de PRM y RNM detectados, y la descripción detallada de cada uno de ellos.

Debido a la extensa descripción y análisis de las IF llevada a cabo en el trabajo, en este apartado de análisis de RNM/PRM se han descrito todos aquellos que fueron detectados en la población de estudio, sin incluir las IF.

Un total de 86 pacientes (14%) presentaba algún tipo de RNM. De ellos, 73 pacientes presentaron RNM de seguridad (85%) frente a 13 que los presentaron de necesidad (15%).

No se detectó ningún paciente con RNM de efectividad. Todo ello queda reflejado en la Figura 41.

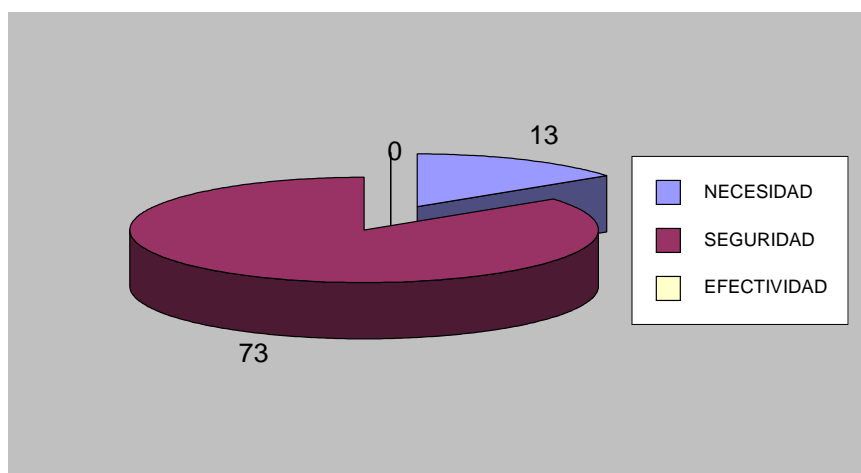


Figura 41. Clasificación de los RNM en la población de estudio.

De los RNM de necesidad detectados, 10 (77%) fueron por problemas de salud no tratados, y 3 (23%) por incumplimiento, tal como podemos apreciar en la Figura 42.

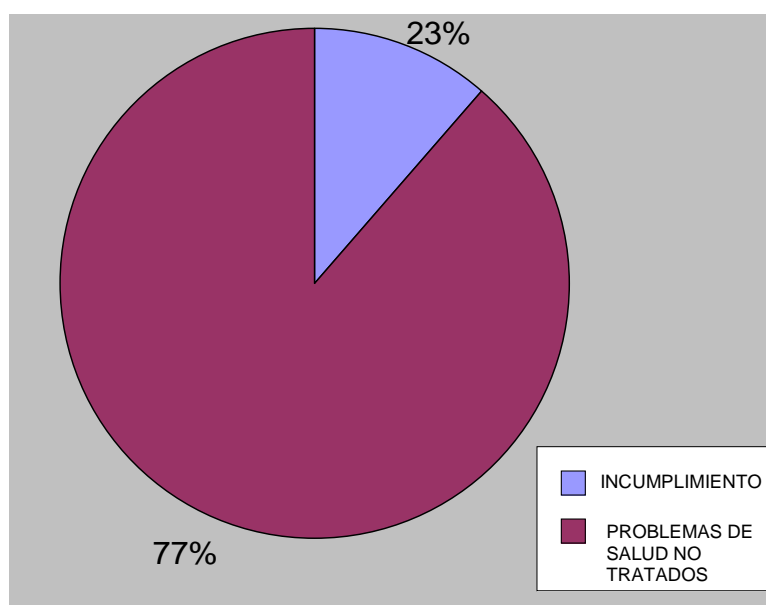


Figura 42. Clasificación de los PRM que tienen como consecuencia RNM de necesidad.

En relación a los RNM de seguridad detectados, podemos apreciar que 61 fueron de tipo inseguridad no cuantitativa (83,5%). Se detectaron 12 (16,5%) de inseguridad cuantitativa. (Figura 43)

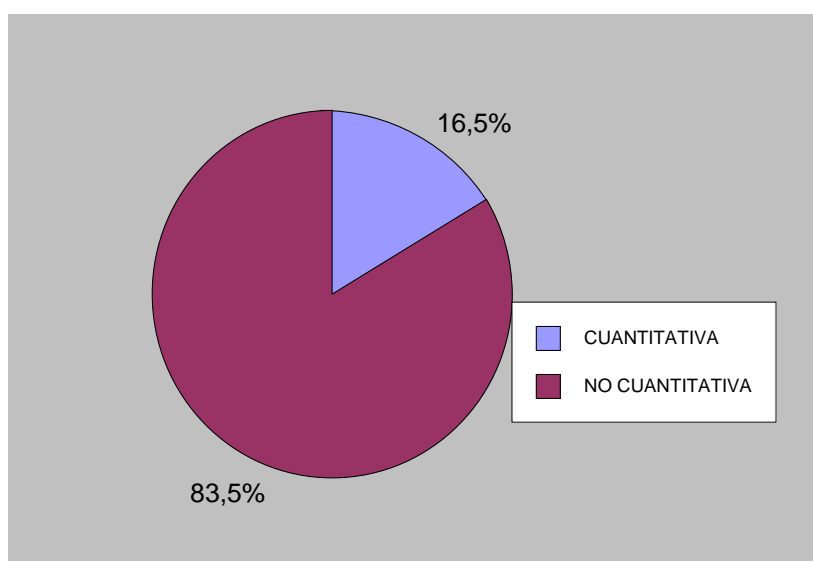


Figura 43. RNM de seguridad.



De todos ellos, 58 (79,5%) fueron por efectos adversos, 8 (11%) por dosis/pauta/o duración inadecuada, 4 (5,6%) por duplicidad, 1 (1,3%) por contraindicación, 1 (1,3%) por alergia, y 1 (1,3%) por otras causas. (Figura 44)

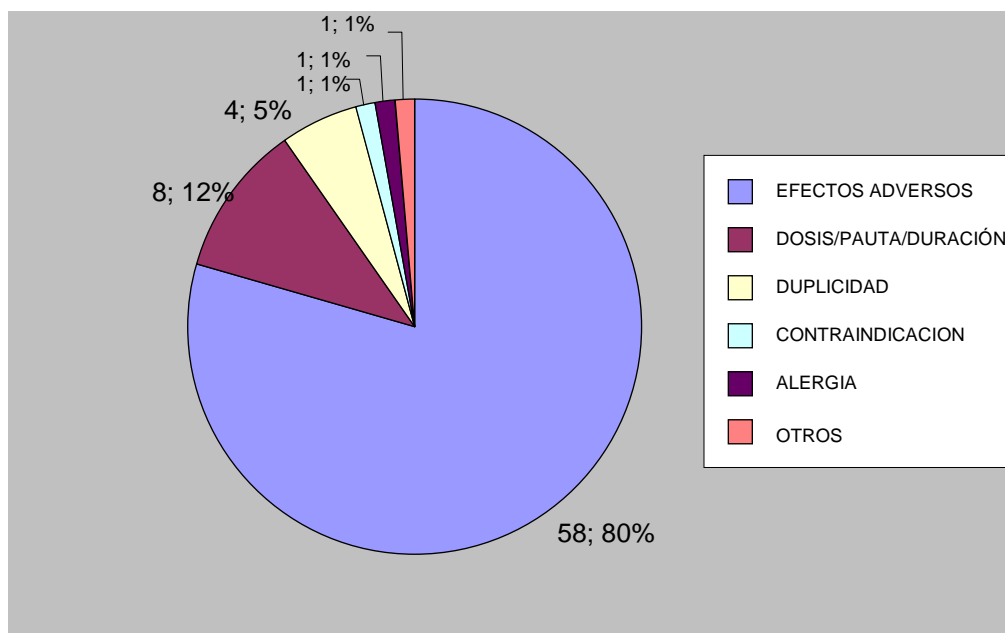


Figura 44. Clasificación de los PRM que generan RNM de seguridad.

Una vez realizado el estudio general de PRM y RNM en la población de estudio, éste se analizó dividiéndolo en dos partes. En una primera parte se describen todos aquellos PRM y RNM relacionados con los AO de dispensación hospitalaria incluidos en el estudio y en una segunda parte los PRM y RNM relacionados con otros fármacos.

#### **V.5.1. Descripción de problemas relacionados con medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación relacionados con los antineoplásicos orales de dispensación hospitalaria incluidos en el estudio**

Se describen, en este apartado, cada uno de los RNM de necesidad y seguridad detectados relacionados con los antineoplásicos orales: (Tablas 132-136). No se detectó ningún RNM de eficacia, probablemente por la dificultad que supone su detección.

- **RNM DE NECESIDAD**: no se detectó ningún RNM de necesidad relacionado con AO de dispensación hospitalaria incluidos en el estudio, como era previsible.

**-RNM DE SEGURIDAD****CAPECITABINA**

Descripción	N	PRM	RNM de seguridad (inseguridad)
Diarrea tóxica*	11	Efecto adverso	No cuantitativa
Hiperbilirrubinemia*	1	Efecto adverso	No cuantitativa
Intolerancia (sudoración y astenia)	1	Efecto adverso	No cuantitativa
Astenia*	1	Efecto adverso	No cuantitativa
Vómitos*	6	Efecto adverso	No cuantitativa
Intolerancia* (dolor abdominal)	2	Efecto adverso	No cuantitativa

Tabla 132. RNM de seguridad de capecitabina. \*debida a capecitabina;

**ERLOTINIB**

Descripción	N	PRM	RNM de seguridad (inseguridad)
Malestar general*	1	Efecto adverso	No cuantitativa
Cefalea*	1	Efecto adverso	No cuantitativa
Mala tolerancia**	1	Efecto adverso	No cuantitativa
Síndrome confusional*	1	Efecto adverso	No cuantitativa
Toxicidad cutánea grado 4*	1	Efecto adverso	No cuantitativa
Astenia*	1	Efecto adverso	No cuantitativa
Diarrea toxica grado 2***	3	Efecto adverso	No cuantitativa

Tabla 133. RNM de seguridad de erlotinib. \*debida a erlotinib; \*\*cambio de medicación del paciente, a vinorelbina; \*\*\*suspensión temporal de erlotinib

**LAPATINIB**

Descripción	N	PRM	RNM de seguridad (inseguridad)
Toxicidad*	1	Efecto adverso	No cuantitativa
Tos con expectoración**	1	Efecto adverso	No cuantitativa

Tabla 134. RNM de seguridad de lapatinib. \*Suspensión temporal de lapatinib; \*\*desde el inicio del tratamiento con lapatinib

**SORAFENIB**

Descripción	N	PRM	RNM de seguridad (inseguridad)
Intolerancia*	1	Efecto adverso	No cuantitativa
Ascitis*	1	Efecto adverso	No cuantitativa
Diarrea y astenia*	2	Efecto adverso	No cuantitativa
Nauseas y vómitos**	1	Efecto adverso	No cuantitativa
Suspensión de sorafenib por toxicidad***	1	Efecto adverso	No cuantitativa

Tabla 135. RNM de seguridad de sorafenib. \*debida a sorafenib; \*\*probablemente relacionado con sorafenib; \*\*\* toxicidad hematológica (plaquetopenia y neutropenia)

**SUNITINIB**

Descripción	N	PRM	RNM de seguridad (inseguridad)
Crisis hipertensivas*	1	Efecto adverso	No cuantitativa
Suspende sunitinib por mala tolerancia	1	Efecto adverso	No cuantitativa
Astenia grado 2*	1	Efecto adverso	No cuantitativa

Tabla 136. RNM de seguridad de sunitinib. \*desde que toma sunitinib. Suspende tratamiento temporalmente.

La Figura 45 recoge el número de pacientes que presentaron RNM relacionados con el AO. Como podemos apreciar, el AO implicado en más RNM es capecitabina, seguido de erlotinib. No se detectó ningún RNM relacionado con los AO abiraterona, gefitinib imatinib, temozolamida, topotecan y vinorelbina.

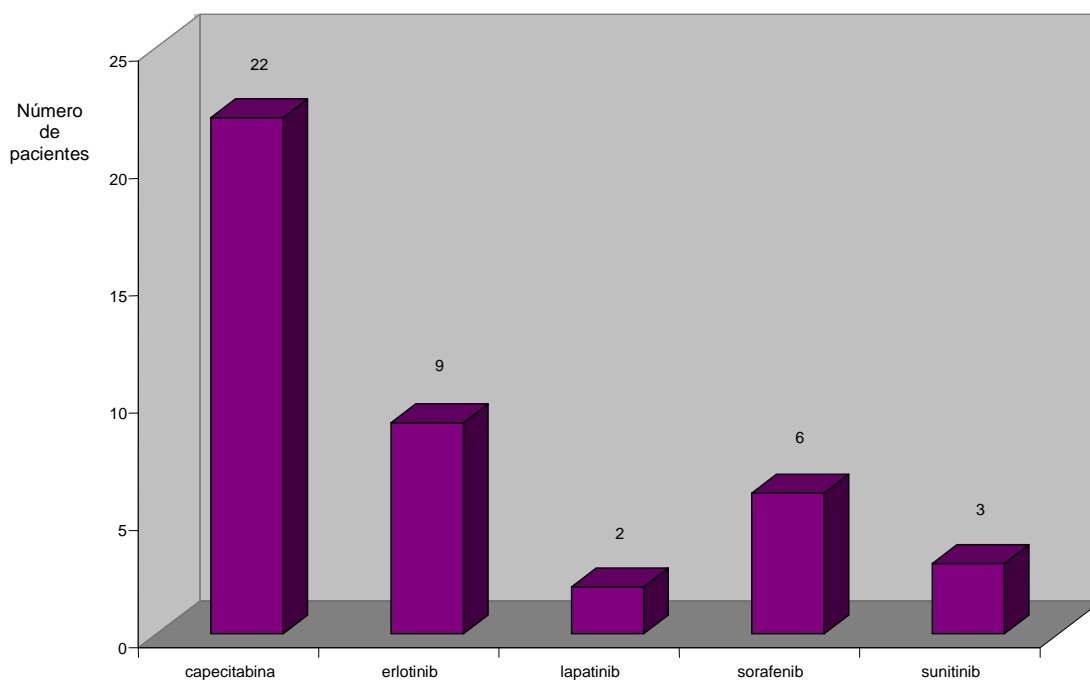


Figura 45. Resultados negativos asociados a medicación y antineoplásicos orales.

### V.5.2. Descripción de problemas relacionados con medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación relacionados con otros fármacos

En este apartado se llevó a cabo el análisis de los PRM y RNM relacionados con fármacos no AO detectados en la población de estudio.

En cuanto a los RNM de necesidad y seguridad detectados en la población, obtenemos los datos que aparecen en las Tablas 137 y 138.

#### - RNM DE NECESIDAD

DESCRIPCIÓN	N	PRM	RNM de necesidad
Paciente con estreñimiento por la enfermedad y por la medicación prescrita y no tiene prescrito ningún laxante	1	Problema de salud insuficientemente tratado	Problema de salud no tratado
Mal control del dolor	4	Problema de salud insuficientemente tratado	Problema de salud no tratado
Regular cumplimiento terapéutico de metformina	1	Incumplimiento	Problema de salud no tratado
Diabetes mellitus tipo II sin tratamiento	1	Problema de salud insuficientemente tratado	Problema de salud no tratado
Antidepresivo no prescrito en paciente con depresión	1	Problema de salud insuficientemente tratado	Problema de salud no tratado
Tromboembolismo pulmonar (TEP) en paciente no anticoagulada	1	Problema de salud insuficientemente tratado	Problema de salud no tratado
Paciente diabética pero en urgencias no esta prescrito el ADO	1	Problema de salud insuficientemente tratado	Problema de salud no tratado
Retinopatía diabética (glucosa mal controlada)	1	Incumplimiento	Problema de salud no tratado
Paciente no se pone enoxaparina	1	Incumplimiento	Problema de salud no tratado
Crisis epiléptica por bajo nivel de fenitoina y carbamazepina (antiepiléptico)	1	Problema de salud insuficientemente tratado	Problema de salud no tratado

Tabla 137. RNM de necesidad. ADO: antidiabético oral; TEP: tromboembolismo pulmonar.

Los fármacos implicados en los RNM de necesidad detectados son analgésicos (4 pacientes), antidiabéticos (4 pacientes), laxantes (1 paciente), antidepresivos (1 paciente), anticoagulantes (1 paciente), antiepilépticos (1 paciente), y heparina (1 paciente), tal como se recoge en la figura 46.

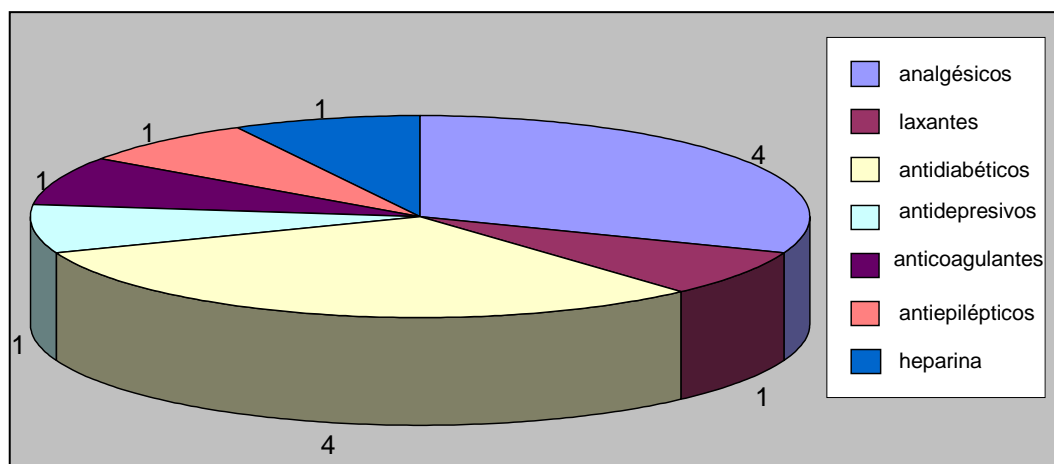


Figura 46. Fármacos implicados en los RNM de necesidad.

### RNM DE SEGURIDAD

DESCRIPCIÓN	Fármaco implicado	N	PRM	RNM de seguridad (inseguridad)
Necrosis ósea	Bifosfonatos	1	Efecto adverso	No cuantitativa
Somnolencia*	Benzodiacepina	1	Dosis	Cuantitativa
Encefalopatía hepática	Diuréticos	1	Efecto adverso	No cuantitativa
Descompensación glucémica	Corticoides	4	Efecto adverso	No cuantitativa
Extravasación	Oxaliplatino	1	Otros	No cuantitativa
Reaccion de hipersensibilidad	Oxaliplatino	1	Alergia	No cuantitativa
No se ajustó dosis de ADO**	ADO	1	Dosis	Cuantitativa
Duplicidad de broncodilatadores	Salbutamol y formoterol	1	Duplicidad terapeutica	Cuantitativa
Necrosis mandibular	Ácido zolendrónico	1	Efecto adverso	No cuantitativa
Crisis hipertensiva***	Enalapril	1	Dosis	Cuantitativa
Crisis convulsivas****	Fenitoína	2	Dosis	Cuantitativa
Duplicidad (mismo antihipertensivo)	Valsartan+diovan	1	Duplicidad terapéutica	Cuantitativa
Duplicidad terapéutica	Omeprazol+lansoprazol*****	1	Duplicidad terapéutica	Cuantitativa
Intolerancia digestiva	HCT	2	Efecto adverso	No cuantitativa
Disnea	Nolotil	1	Efecto adverso	No cuantitativa
Intoxicación	Fenitoína	2	Dosis, pauta	Cuantitativa
Astenia	Quimioterapia iv	1	Efecto adverso	No cuantitativa
Neurotoxicidad	Opiaceos	1	Efecto adverso	No cuantitativa
Intolerancia (tos)	IECAs	1	Efecto adverso	No cuantitativa
Miopatía	Esteroides	2	Efecto adverso	No cuantitativa

Paciente con taquicardia	Teofilina	1	Contraindicación	No cuantitativa
Urticaria	Omeprazol	1	Efecto adverso	No cuantitativa
Hipotension y síncope	Antihipertensivos	1	Dosis	Cuantitativa
Duplicidad antihipertensivo*****	HCT	1	Duplicidad terapéutica	Cuantitativa

Tabla 138. RNM de seguridad. ADO: antidiabético oral; HCT: hidroclorotiazida. \* mal ajuste de dosis en paciente hepatópata; \*\*en paciente que no comía; \*\*\* Dosis muy baja de antihipertensivo (10mg/desayuno);\*\*\*\*mal ajuste de dosis;\*\*\*\*\*ambos interaccionan con el AO; \*\*\*\*\*tratamiento con enalapril/HCT + esidrex

Como podemos apreciar, los PRM mayoritariamente implicados en los RNM de seguridad detectados, son PRM relacionados con efectos adversos, dosis no adecuadas y duplicidad terapéutica. Los RNM detectados son predominantemente de inseguridad no cuantitativa.

Al analizar los fármacos implicados en los RNM de seguridad detectados, observamos que los grupos implicados son: corticoides (en 6 pacientes), antihipertensivos (4 pacientes), antiepilépticos (4 pacientes), diuréticos (4 pacientes), quimioterapia intravenosa (3 pacientes), inhibidores de la bomba de protones (2 pacientes), antiasmáticos (2 pacientes), bifosfonatos (2 pacientes), benzodiacepinas (1 paciente), opiáceos (1 paciente), antidiabéticos (1 paciente) y AINEs (1 paciente). (Figura 47)

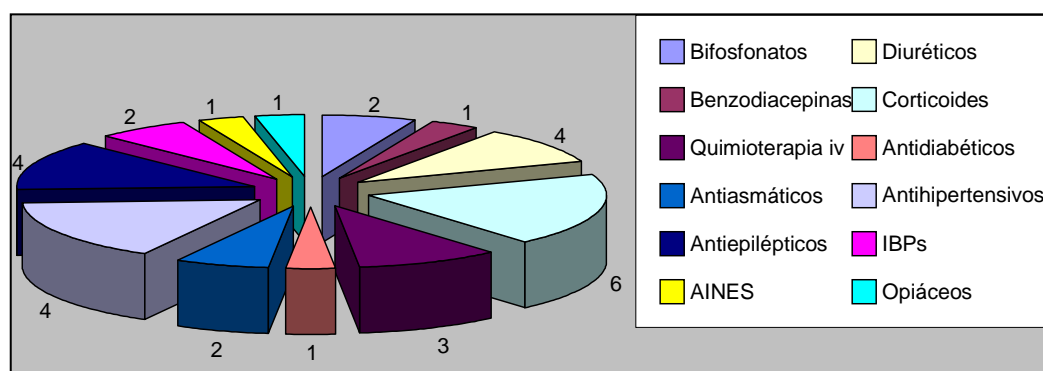


Figura 47. Fármacos implicados en los RNM de seguridad. AINES: antiinflamatorios no esteroideos; IBPs: inhibidores de la bomba de protones.



# ***Discusión***





## VI. DISCUSIÓN

El objetivo planteado en este trabajo de Tesis Doctoral ha sido llevar a cabo un estudio de la medicación en el paciente oncológico en tratamiento con antineoplásicos orales (AO) de dispensación hospitalaria. El eje principal del trabajo lo constituyen las interacciones farmacológicas (IF), habiendo estudiado, por una parte las interacciones entre AO y el resto de la medicación y por otra las de la medicación Global del paciente. De forma paralela se ha llevado a cabo un estudio sobre Problemas relacionados con medicamentos (PRM) y Resultados negativos asociados a la medicación (RNM).

Para realizar el estudio se han empleado diferentes herramientas, utilizándose principalmente la Base de Datos *Drug Reax de Micromedex Health Care*,<sup>70,73,164</sup> por ser reconocida en el ámbito hospitalario como una de las principales fuentes para la detección de IF. Presenta como principales ventajas su actualización continua, la calidad de la información llevada a cabo por profesionales reconocidos del ámbito sanitario y su alta sensibilidad para la detección de IF. Como inconveniente podemos mencionar que algunos autores consideran que es una fuente que emite un número excesivo de IF y puede repercutir en la ineficiencia práctica del sistema.<sup>316</sup>

Los pacientes oncológicos en tratamiento con AO constituyen una población susceptible de sufrir IF importantes en las que pueden intervenir, no solo el antineoplásico oral, sino también el resto de medicamentos que el paciente tiene instaurados en la terapéutica.

En el trabajo se han incluido los AO de dispensación hospitalaria: abiraterona, capecitabina, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, sorafenib, sunitinib, temozolamida, topotecan y vinorelbina. De los resultados globales obtenidos podemos concluir que los AO implicados en un mayor número de IF y que por tanto requerirán una especial atención, son erlotinib, lapatinib, imatinib, sorafenib y abiraterona. Lo contrario ocurre con temozolamida, topotecan y gefitinib, los cuales no estaban implicados en ninguna IF en el estudio realizado. En relación con su mecanismo de acción, los AO que producen mayor número de interacciones medicamentosas son los inhibidores de la tirosina quinasa. Referido a la gravedad, el 79,03% de las IF con AO fueron de severidad mayor, mientras que la documentación en la cual se basan las IF detectadas era buena o excelente en un 75% de ellas.

En la mayor parte de las IF con el AO se ven implicados inhibidores de la bomba de protones y antiácidos (especialmente omeprazol), dexametasona, acenocumarol y simvastatina. Así mismo adquiere importancia el estudio de los distintos factores que pueden influir en la aparición de IF con AO, especialmente el tipo de tumor que presente el paciente.

Del estudio podemos concluir la importancia que adquiere la atención farmacéutica en este grupo de pacientes pues, además de sufrir IF, presentan mayor riesgo de problemas por factores relacionados con la terapéutica, como son los Problemas relacionados con medicamentos y Resultados negativos asociados a la medicación (PRM y RNM).

En la práctica clínica diaria, cada vez es mayor el número de fármacos orales empleados en el tratamiento de pacientes oncológicos, lo cual se traduce en un elevado riesgo de sufrir reacciones adversas e interacciones farmacológicas.

Los estudios publicados en relación a pacientes oncológicos en tratamiento con AO son escasos, variando de forma considerable el diseño de unos y otros en función, principalmente, del tipo de población seleccionada. Los resultados obtenidos en este trabajo concuerdan con los datos publicados por otros autores<sup>15,18</sup>, en el sentido de que los pacientes en tratamiento con antineoplásicos presentan un elevado riesgo de sufrir IF, las cuales son principalmente de severidad mayor y moderada. Así, en el estudio realizado, el 46,74% de los pacientes presentan alguna IF, cifra que varía entre el 5 % y el 63 % en estudios publicados.<sup>12,14,15,16,17,18,159</sup>

En relación con los AO implicados, se puede observar en los resultados obtenidos, concordantes con estudios previos publicados, que los fármacos implicados frecuentemente en las IF son erlotinib, lapatinib e imatinib<sup>17</sup>. Lo contrario ocurre con temozolamida y topotecan<sup>18</sup>, que no estaban implicados en ninguna IF.

Cabe destacar, además, que son especialmente frecuentes y relevantes por su implicación clínica, las IF mediadas por fármacos anticoagulantes así como aquellas en las que intervienen inhibidores e inductores del CYP3A4<sup>18</sup>.

Actualmente, existe un potente arsenal farmacológico en oncología debido fundamentalmente a un gran aumento en el número de fármacos introducidos en terapéutica durante los últimos años, representando un importante avance de la farmacoterapia moderna, al mismo tiempo que ha supuesto un incremento tanto en el número de reacciones adversas observadas, como en la aparición de nuevas interacciones farmacológicas. Hay que tener en cuenta, como se ha expuesto en apartados previos, que el efecto y la severidad de las interacciones pueden variar considerablemente de un paciente a otro, ya que existe una marcada variabilidad intra e interindividual, lo que puede ocasionar que una misma interacción medicamentosa no tenga la misma relevancia clínica en pacientes diferentes. Además, muchas de ellas pueden causar importantes reacciones adversas. En términos generales, se ha reportado que un 20-30% de las reacciones adversas relacionadas con medicamentos son

causadas por IF<sup>317</sup>; concretamente, referido a pacientes con cáncer, se estima que las IF son causa de muerte en un 4%.<sup>162</sup>

Entre los factores que pueden afectar a la susceptibilidad de un paciente, podemos citar: características genéticas, patología, dieta y estado nutricional y agentes ambientales/externos (tabaco, por ejemplo). Otros factores que contribuyen a ello de forma significativa son la politerapia (frecuentemente los pacientes con cáncer reciben un elevado número de fármacos) y la edad.

Es importante considerar que este grupo de pacientes recibe frecuentemente, además de los fármacos citostáticos, tratamientos hormonales, terapias biológicas, fármacos de soporte y medicación para tratar comorbilidades. Así mismo, es frecuente que los pacientes tomen medicamentos no sujetos a prescripción (incluso sin que el médico tenga conocimiento de ello), como plantas medicinales o especialidades farmacéuticas publicitarias.

Otro factor de riesgo importante en el paciente oncológico es la edad media, la cual cada vez es mayor (60% de los pacientes con cáncer tienen más de 65 años), por lo que habrá que considerar la disfunción de órganos relacionada con la edad, y que más del 80% presentan otras enfermedades que también requieren medicación. Todo ello contribuye a un mayor riesgo de interacciones medicamentosas.<sup>318</sup> Por último, es necesario mencionar la comorbilidad relacionada con cambios fisiológicos como por ejemplo la alteración de la absorción de fármacos por sufrir mucositis (inflamación de las mucosas, generalmente como efecto adverso de la quimioterapia y radioterapia) o alteración de la excreción debido a fallo hepático y renal.<sup>175</sup>

En la práctica clínica, las IF se pueden clasificar en farmacéuticas, farmacocinéticas y farmacodinámicas. Las farmacéuticas ocurren cuando se combinan dos componentes química o físicamente incompatibles como, por ejemplo, cisplatino y mesna<sup>319</sup>. Las farmacocinéticas se producen por alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo o eliminación. Entre estas destaca, por ser comúnmente descrita en la bibliografía, la que concierne a drogas que se metabolizan por enzimas del citocromo P450; así, por inhibición o inducción de estas enzimas los efectos de los fármacos antitumorales pueden verse alterados. Otras IF farmacocinéticas importantes son las que se producen por alteraciones de la glicoproteína P, lo cual puede alterar la biodisponibilidad de citotóxicos.

En cuanto a las IF farmacodinámicas suelen ocurrir cuando se combinan fármacos con mecanismos de acción similares. Los efectos más comunes son de sinergia, antagonismo o toxicidad, pudiendo llegar a ser IF beneficiosas (como el aumento de los efectos farmacológicos de fluoruracilo y leucovorin) o nocivas (ototoxicidad al combinar furosemida y cisplatino).<sup>157</sup>

En la última década, la utilización de antineoplásicos orales (AO) ha aumentando considerablemente. Los últimos datos publicados en 2008 por el grupo de trabajo *National Comprehensive Cancer Network*

estiman que, al menos una cuarta parte de todos los agentes citostáticos que se están desarrollando, han sido propuestos como fármacos de administración oral.<sup>320</sup> Es indudable que la administración oral presenta importantes ventajas para el paciente, si comparamos con el tratamiento parenteral.<sup>68</sup> Sin embargo, debido al uso crónico y el hecho de que muchos citostáticos son metabolizados por enzimas del citocromo CYP3A4, los pacientes en tratamiento con AO son considerados de especial riesgo para sufrir IF.

A todo ello hay que añadir factores que para algunos autores contribuyen de forma significativa a la aparición y relevancia de las IF, como son la falta de comunicación y/o colaboración entre profesionales sanitarios (oncólogos, farmacéuticos y resto de personal clínico), así como la falta de sistemas informatizados útiles en la detección de IF durante la prescripción electrónica a nivel hospitalario y ambulatorio.<sup>68</sup>

Es importante, por tanto, conocer los factores de riesgo que pueden afectar en la aparición de IF en los pacientes con cáncer así como establecer sistemas informáticos y circuitos de colaboración entre los distintos profesionales sanitarios con el objetivo de prevenir y manejar las mismas.

### Interacciones

El estudio realizado sobre interacciones en paciente oncológico en tratamiento con antineoplásicos orales de dispensación hospitalaria se ha dividido en dos partes: una primera (la principal y más amplia) en la que se estudian las interacciones que se producen entre los antineoplásicos orales y el resto de medicación (AO-fármaco no antineoplásico) y una segunda parte en la cual se lleva a cabo una descripción de las interacciones entre medicación no antineoplásica que tiene prescrita el paciente (fármaco no antineoplásico-fármaco no antineoplásico), con el objetivo de analizar de forma global la terapia de cada paciente.

Son muchos los estudios que se han llevado a cabo en este campo referidos a fármacos de distintos grupos terapéuticos<sup>321,322,323</sup> lo cual contrasta con los escasos trabajos publicados de IF con antineoplásicos y en particular con AO.

Los resultados obtenidos nos permiten observar que el 46,74% de los pacientes presentan alguna IF, mientras que el 18,89% de la población en estudio presentaron alguna IF en la cual estaba implicado el AO. Así mismo, hemos detectado que en el 21,67% de todas las IF estaba implicado algún AO. Los datos obtenidos concuerdan con los obtenidos por van Leeuwen et al.<sup>18</sup> en 2013 al realizar un estudio similar en pacientes con cáncer en tratamiento con AO. Así, los autores detectaron una elevada prevalencia de IF, obteniendo que el 46% de los pacientes estaban expuestos al menos a una IF y en el 14% de las IF estaba implicado algún AO.

Éstos datos contrastan sin embargo con los obtenidos por Ko et al.<sup>17</sup> en un estudio retrospectivo en pacientes oncológicos en tratamiento con AO, observando que sólo un 5% de los pacientes presentaban alguna IF potencial.

Se han realizado estudios similares a los anteriormente citados incluyendo exclusivamente pacientes en tratamiento con antineoplásicos de administración intravenosa. De las conclusiones de ambos, podemos observar que el número de pacientes expuestos a IF era mayor que en el caso de los pacientes en tratamiento con terapia antineoplásica oral: 58% (39,7% de las IF mediadas por el antineoplásico)<sup>14</sup>, 63%<sup>12</sup> y 72%<sup>13</sup>. Sin embargo, otros autores obtienen valores menores: 27% (13% de las IF mediadas por el antineoplásico)<sup>15</sup> y 17,6%.<sup>16</sup>

Se aprecia, por tanto, una variabilidad en cuanto al porcentaje de IF detectadas lo cual puede ser debido a diferencias en la población de estudio de cada uno de ellos, sobre todo en los antineoplásicos incluidos. Como ya hemos comentado, algunos trabajos sólo incluyen antineoplásicos intravenosos<sup>12-16</sup> mientras que otros sólo consideran pacientes hospitalizados<sup>12</sup> o exclusivamente con un tipo de cáncer determinado<sup>13</sup>, incluso algunos incluyen también pacientes hematológicos en tratamiento con antineoplásicos<sup>12,14,16,17,18</sup>. Ninguno de los estudios realizados hasta el momento ha sido sólo en pacientes en tratamiento exclusivamente con AO de dispensación hospitalaria, planteamiento seguido en el trabajo que hemos desarrollado.

En relación a la existencia de estudios que evalúen las IF **reales** en pacientes con cáncer, podemos decir que son muy escasos, destacando por su relevancia los llevados a cabo por Buajordet et al.<sup>162</sup> y Del Giglio et al.<sup>163</sup>. En el primer trabajo, los autores realizaron un estudio retrospectivo en el cual observaron que el 4% de las muertes de los pacientes con cáncer eran causadas por IF. Del Giglio et al. realizaron un estudio también retrospectivo en pacientes hospitalizados, observando que el 2% de los ingresos fueron debido a IF.

Un factor importante a la hora de aparecer/detectar las IF es la **terapéutica instaurada** en el paciente. Conocer los fármacos más prescritos en la población de pacientes oncológicos permite definir los grupos de fármacos que con más probabilidad pueden producir IF y por lo tanto sería de gran ayuda a la hora de establecer protocolos a nivel hospitalario para la prevención de IF. El estudio de ambas (prescripciones en pacientes oncológicos y antineoplásicos) nos ha permitido observar que los fármacos que aparecen en mayor frecuencia en las prescripciones médicas (y que, por tanto, serán susceptibles de presentar posibles IF) son, por orden de frecuencia, los pertenecientes a los grupos terapéuticos del sistema digestivo y metabolismo, (69,56% de los pacientes en tratamiento con capecitabina, 63,56% con erlotinib, 68,25% con sorafenib, 65,22% con sunitinib, 40,74% con imatinib,

66,66% con lapatinib, 92,86% con gefitinib, 71,43% con topotecan, 85,71% del grupo con abiraterona), sistema nervioso (70,33% de los pacientes en tratamiento con erlotinib, 85,71% del grupo con abiraterona, 71,43% con topotecan y gefitinib, 77,77% con lapatinib, 44,44% con imatinib, 47,82% con sunitinib, 47,62% con sorafenib, 78,78% del grupo con vinorelbina, 84,61% del grupo con temozolamida), sistema cardiovascular (41,61, 49,15, 57,14, 33,33, 70,3, 52,17, 49,20 y 43,94% en relación a capecitabina, erlotinib, gefitinib, lapatinib, imatinib, sunitinib, sorafenib, y vinorelbina respectivamente), y sangre y órganos hematopoyéticos (44,06, 57,14, 71,43, y 43,94% de los pacientes en tratamiento con erlotinib, abiraterona, gefitinib y vinorelbina respectivamente).

Un pequeño porcentaje de pacientes (2,44%) toman plantas medicinales (es importante destacar que este valor puede estar subestimado, pues son muchos los pacientes que no informan al médico de los productos naturales que toman habitualmente). Así, los porcentajes más altos corresponden a los grupos de pacientes en tratamiento con abiraterona (14,28%), imatinib (7,40%), sorafenib (4,76%) y vinorelbina (4,54%) y ninguna prescripción de las mismas en el grupo de lapatinib, gefitinib y topotecan.

A continuación se abordan los fármacos implicados en las IF (AO y no AO) y la descripción de las IF.

Los resultados obtenidos en este estudio indican que el **AO** que interviene en un mayor número de IF en la población en tratamiento con antineoplásicos orales es erlotinib (62,78% de los pacientes en tratamiento con erlotinib presentan alguna IF en la cual está implicado el mismo), seguido de lapatinib (48,1%), imatinib (25,9%), sorafenib y abiraterona (14,3%), sunitinib (8,7%), capecitabina (3,7%), y vinorelbina (1,5%). No presentaron ninguna interacción temozolamida, topotecan y gefitinib.

Los datos obtenidos concuerdan con los obtenidos por otros autores, que detectan IF con los AO erlotinib, lapatinib e imatinib<sup>17</sup> y ninguna IF con temozolamida y topotecan<sup>18</sup>. Sin embargo, a diferencia de lo observado en este trabajo de tesis doctoral, sí detectan IF en las que el fármaco implicado es gefitinib<sup>17</sup> y ninguna mediada por erlotinib e imatinib<sup>18</sup>.

En relación con su **mecanismo de acción**, los AO que producen mayor número de interacciones medicamentosas son los inhibidores de la tirosina quinasa (erlotinib, imatinib, lapatinib, sorafenib y sunitinib), probablemente debido a su metabolismo hepático, no siendo así en otros citostáticos orales que actúan con mecanismos de acción diferentes como temozolamida (antineoplásico alquilante) y topotecán (inhibidor de la enzima topoisomerasa). Así pues, los medicamentos que sufren metabolismo hepático requieren una especial atención sobre todo si tenemos en cuenta que la mayor parte de los AO empleados son inhibidores de la tirosina quinasa. A ello contribuye el hecho de que frecuentemente los pacientes con cáncer tienen prescritos en su tratamiento fármacos inhibidores o inductores del CYP y que la mayoría de ellos son mayores de 65 años y por tanto presentan

alteraciones hepáticas asociadas a la edad tal y como queda reflejado en los estudios de Sokol et al.<sup>160</sup> y Extermann et al.<sup>161</sup>

Como hemos comentado al inicio de este apartado, no son muchos los estudios de IF y AO publicados si bien queda manifiesta la importancia de llevar a cabo estudios en el campo de IF en pacientes oncológicos, no sólo por la frecuencia, sino por la severidad de las mismas, con el objetivo de prevenirlas o manejarlas, aumentando así la seguridad del paciente oncológico.

En relación con **fármacos y grupos terapéuticos implicados** en la mayoría de las IF con AO se puede apreciar a través de los datos obtenidos, que la mayor parte de las IF con el AO son mediadas por fármacos del sistema digestivo y metabolismo, hormonales sistémicos, del SNC, y de la sangre y aparato cardiovascular.

Otros autores<sup>14,15,18,73,164</sup> establecen que en la mayoría de las IF detectadas en pacientes con cáncer los fármacos implicados fueron agentes antihipertensivos, anticoagulantes, anticonvulsivantes e inductores e inhibidores de citocromo. Estos datos concuerdan con los resultados obtenidos en el estudio realizado. Así, hemos determinado que entre los principios activos implicados en las IF con AO destacan los inhibidores de la bomba de protones y antiácidos (especialmente omeprazol), dexametasona, acenocumarol y simvastatina. Otros principios activos que intervienen en IF son almagato, amiodarona, amlodipino, carbamazepina, ciprofloxacino, citalopram, esomeprazol, famotidina, fenitoina, fentanilo, fluconazol, hidróxido de aluminio, hipérico, ketoconazol, lansoprazol, levotiroxina, ondansetrón, rabeprazol, ranitidina y trazodona.

Al analizar las IF por grupos en función del AO prescrito, observamos que los pacientes en tratamiento con abiraterona y vinorelbina presentaron IF con fármacos antiinfecciosos (ketoconazol y fluconazol), los pacientes con capecitabina las presentaron con acenocumarol, en el caso de los pacientes con imatinib y lapatinib las IF tuvieron lugar con fármacos del aparato cardiovascular (simvastatina, amlodipino y amiodarona), fármacos hormonales sistémicos (levotiroxina y dexametasona) y del sistema nervioso (carbamazepina, fentanilo, fenitoina y trazodona). Los pacientes con sunitinib sólo presentaron IF con dexametasona. En el caso de erlotinib y sorafenib los fármacos con los que interaccionan son muy diversos, perteneciendo a distintos grupos terapéuticos: aparato digestivo y metabolismo (inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H<sub>2</sub>, antiácidos y ondansetrón), antiinfecciosos (ciprofloxacino), sistema nervioso (fenitoina, carbamazepina y citalopram), preparados hormonales en el caso de sorafenib (dexametasona) y sangre y órganos hematopoyéticos (acenocumarol) y plantas medicinales en el caso de erlotinib (hipérico).



Los resultados obtenidos en el estudio general de IF (incluyendo las IF entre fármacos no antineoplásicos) son similares a los obtenidos en el análisis de IF con AO, siendo los fármacos que estaban implicados en un mayor número de IF omeprazol, acenocumarol, enalapril, furosemida, dexametasona, fluconazol, ibuprofeno, morfina, formoterol e hipérico.

Sin embargo, los datos obtenidos difieren de los observados por Ko et al. en 2012<sup>17</sup>, los cuales realizan un estudio en pacientes en tratamiento con AO y establecen que los fármacos implicados en la mayor parte de las IF son los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), sobre todo, siendo la principal interacción detectada con el antineoplásico metotrexato. Otro estudio que destaca los antiinflamatorios como fármacos implicados en las IF (a parte de los antihipertensivos y anticoagulantes como la warfarina), es el realizado por Del Giglio et al.<sup>163</sup> en pacientes con cáncer hospitalizados.

Cabe destacar que, a diferencia de los resultados obtenidos en este trabajo, ninguno de los estudios citados señalan los fármacos antiácidos como fármacos frecuentemente involucrados en las IF.

En relación con su **mecanismo de acción**, destacan las interacciones entre los AO inhibidores de tirosina quinasa y los inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol. Así, 69 pacientes en tratamiento con erlotinib presentaron IF con inhibidores de la bomba de protones. Esta interacción, que ocurre a nivel de la absorción intestinal, disminuye los niveles plasmáticos del citostático oral, lo cual puede traducirse en un fracaso de la terapia antineoplásica del paciente y progresión o recaída del cáncer. Esto avala la gran importancia del conocimiento y detección de interacciones medicamentosas en este grupo de pacientes, especialmente si tenemos en cuenta que los fármacos inhibidores de la bomba de protones son fármacos muy prescritos en la población general y también en la población de pacientes oncológicos.

A modo de conclusión podemos comentar que la mayoría de los estudios coinciden en indicar los anticoagulantes (cumarinas, warfarina) como fármacos especialmente involucrados en las IF con antineoplásicos. No obstante, se aprecian algunas excepciones, como el estudio prospectivo realizado por Jansman et al.<sup>13</sup> en pacientes con cáncer colorectal metastásico en tratamiento con irinotecan (fármaco utilizado en el tratamiento de la neoplasia mencionada vía intravenosa). En este estudio concluyen que los fármacos más frecuentemente implicados en las IF son fármacos antiepilépticos (fenitoína), corticosteroides (dexametasona), y antipropulsivos (loperamida).

En cuanto a la **descripción de las interacciones**, la gran mayoría de las detectadas en este trabajo han sido de tipo farmacocinético (FC), siendo escasas la mediadas por mecanismos farmacodinámicos (FD) o desconocidos. Así, en el estudio de las IF mediadas por fármacos AO, el 93,5% fueron FC (IF en las que abiraterona, capecitabina, erlotinib, imatinib lapatinib, sorafenib, sunitinib y vinorelbina

estaban implicados), 4,1% FD (lapatinib y sorafenib) y 2,4% mediadas por mecanismos desconocidos (imatinib). Sin embargo, en el estudio general de todas las IF los porcentajes varían, obteniéndose que el 52,1% fueron FC, 36,36% FD y 11,54% de mecanismo desconocido.

Estos datos no son del todo similares a los obtenidos por otros autores que obtienen un mayor porcentaje de IF de tipo FD: 86%<sup>18</sup>, 64,4%<sup>14</sup> o valores menores de IF de tipo FC: 55,5%<sup>15</sup>.

Como puede apreciarse, la discordancia en los datos publicados es elevada, probablemente debido a la diversidad y variabilidad de los fármacos incluidos en los distintos estudios, como se ha comentado anteriormente. Algunos autores incluyen antineoplásicos orales comercializados no sólo oncológicos sino también hematológicos y fármacos hormonales<sup>18</sup>, o se incluyen citostáticos intravenosos<sup>14,15</sup>, mientras que en el trabajo realizado en este estudio se han incluido AO de dispensación exclusivamente hospitalaria para el tratamiento de pacientes oncológicos, tratados en el servicio de oncología médica.

A diferencia de lo que ocurre con los fármacos vía intravenosa, son especialmente importantes las interacciones farmacocinéticas que ocurren a nivel de la **absorción**, pudiendo aumentar o disminuir la eficacia terapéutica. Esto es especialmente relevante si tenemos en cuenta que los citostáticos son fármacos con un estrecho margen terapéutico. De forma general, tal como hemos podido apreciar en el estudio, son muchas las IF que se producen como consecuencia de alteraciones de la absorción. Algunos medicamentos que alteran el pH del tracto gastro-intestinal superior como los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas-H<sub>2</sub>, pueden alterar la solubilidad y biodisponibilidad de algunos AO (erlotinib, gefitinib, lapatinib o sorafenib)<sup>15,72</sup> disminuyendo la concentración plasmática de los mismos, y por tanto, su eficacia frente a la enfermedad.

En relación con las **alteraciones en el metabolismo** y, puesto que gran parte de los medicamentos que tienen prescritos los pacientes con cáncer sufren metabolismo hepático, debemos prestar especial atención a las interacciones que ocurren a éste nivel, ya que pueden producir aumento o disminución de los niveles plasmáticos de algunos fármacos, y por lo tanto importantes alteraciones en la eficacia de los medicamentos. Según los resultados obtenidos, la combinación de inhibidores/inductores de CYP3A4 y AO pueden ser potencialmente peligrosas debido a complicaciones derivadas de la toxicidad o falta de eficacia de los fármacos, datos que son concordantes con otros artículos publicados.<sup>144,324</sup>

Hemos podido observar que la combinación de AO con otros fármacos puede dar lugar a aumentos en la concentración plasmática (C<sub>p</sub>) del AO (como las combinaciones de dexametasona-lapatinib, fenitoina-lapatinib, carbamazepina-lapatinib, carbamazepina-erlotinib, fenitoina-erlotinib, hipérico-erlotinib, dexametasona-sorafenib y carbamazepina-imatinib). En otros casos puede producir el efecto

contrario, disminuyendo la Cp del AO (ciprofloxacino-erlotinib), o aumentar la Cp de fármacos como el fentanilo (lapatinib-fentanilo), aumentando el riesgo de toxicidad y requiriendo monitorización de los efectos narcóticos y reducción de la dosis.<sup>325</sup>

Entre las IF a nivel de metabolismo destacan las mediadas por uno de los grupos farmacoterapéuticos más prescritos en estos pacientes como son los anticoagulantes y antiagregantes, los cuales son de gran uso en pacientes con cáncer debido a la posible aparición de procesos trombóticos como consecuencia del tratamiento quimioterápico. Son muchos los estudios que hacen referencia a anticoagulantes cuyo efecto es aumentando por los antineoplásicos<sup>146-150</sup>. Por otra parte, debido a la fisiopatología del cáncer, esta enfermedad es, por sí sola, un factor que favorece los procesos de coagulación y trombosis. Así, es importante considerar las combinaciones de anticoagulantes con AO por tener graves consecuencias, como el riesgo de hemorragias. Las combinaciones de anticoagulantes con AO, como por ejemplo la capecitabina, podría resultar en una alteración de los efectos anticoagulantes y consiguiente hemorragia debido al aumento del efecto hipoprotrombinémico<sup>326,327,328</sup>. En el estudio que hemos realizado, hemos detectado importantes IF de tipo FC con acenocumarol, concretamente, 6 pacientes en tratamiento con capecitabina tenían prescrito acenocumarol, con el consecuente riesgo de hemorragia que supone. Lo mismo ocurre en 2 pacientes en tratamiento con erlotinib y acenocumarol.

En el caso de posibles IF, el efecto de los anticoagulantes debería ser estrechamente monitorizado con el objetivo de evitar complicaciones tales como la hemorragia que podrían tener efectos graves en el paciente oncológico.

Entre las IF de tipo farmacodinámico, destacan por su frecuencia un grupo importante de interacciones que pueden producir efectos graves en los pacientes como son aquellas que implican alteraciones a nivel cardiovascular. Como podemos observar en el estudio, son frecuentes las combinaciones de drogas que pueden producir prolongación del intervalo QT pudiendo tener consecuencias graves y muy graves, como las "torsades de pointes" (lapatinib-trazodona, ciprofloxacino-sorafenib, citalopram-sorafenib, ondansetron-sorafenib). La amplia utilización de fármacos que prolongan el intervalo QT en oncología, hace que estas IF puedan causar importantes riesgos para la salud. Sin embargo, hay muy poca información sobre el riesgo de utilizar concomitantemente fármacos que prolongan el intervalo QT y sobre cómo manejar estas IF. Sin olvidar que la evidencia de riesgo de "torsade de pointes" es muchas veces difícil de establecer.<sup>18</sup>

En los datos obtenidos en el análisis de IF con AO e IF generales, podemos observar que son pocas las IF con **plantas medicinales**. Así, sólo hemos detectado la IF hipérico-erlotinib (*H. perforatum*

induce el metabolismo de erlotinib mediado por CYP3A4 y aumenta el aclaramiento). Sin embargo, los pacientes oncológicos recurren con frecuencia, y especialmente en estadios avanzados de su enfermedad, a tratamientos complementarios.<sup>329</sup> Se sabe que al menos un 72% de los pacientes oncológicos no informan a su oncólogo de ello,<sup>198</sup> pudiendo ser ésta la causa más probable del escaso número de IF con plantas medicinales reportadas.

Además de los parámetros citados, es importante considerar la **severidad y el tipo de documentación**, ya que en la práctica clínica será necesario vigilar especialmente las IF de mayor severidad (contraindicadas o aquellas que deben ser solucionadas o pueden requerir intervención médica) y que estén avaladas por documentación sólida.

Los trabajos realizados por otros autores concluyen que la mayor parte de las IF son de tipo mayor (9%<sup>15</sup>, 15%<sup>18</sup>, 18,2%<sup>73</sup>, 33,9%<sup>14</sup>) o moderado (53%<sup>73</sup>, 60,3%<sup>14</sup>, 77%<sup>15</sup>, 83%<sup>18</sup>) y basados en documentación de nivel de evidencia científica 1,2 o 3.

Esta importancia queda demostrada también en el trabajo realizado. Así, en relación con las interacciones en las que se encontraba implicado el AO y considerando el grado de severidad de la interacción, el estudio que hemos realizado concluye que el 79,03% de las IF con AO fueron de severidad mayor (la interacción debe ser solucionada, o puede requerir intervención médica para minimizar o evitar efectos adversos serios) y la documentación en la cual se basan las IF detectadas era buena o excelente en un 75% de ellas (documentación sólida o estudios controlados que sugieren la existencia de la interacción).

Si consideramos todas las IF detectadas en el trabajo (las que implican AO y las que no), la severidad es predominantemente de tipo moderado.

De forma general, como podemos observar al realizar el análisis global de todas las IF, el número de pacientes que presentaban IF es muy elevado, además de existir una gran diversidad de las mismas. Debido a ello, y a la imposibilidad de conocer todas las IF potenciales que pueden sufrir los pacientes, sería aconsejable el empleo de sistemas informáticos en la práctica clínica diaria que ayuden a los médicos prescriptores y farmacéuticos a conocerlas con el objetivo de prevenir y manejar las mismas, prestando especial atención a aquellos grupos terapéuticos y fármacos indicados anteriormente por su elevado potencial de generar IF.

Sin embargo, son escasos los estudios que relacionan las IF con las consecuencias clínicas en forma de reacciones adversas. Éstos estiman que en un 25% de los pacientes con interacciones potenciales éstas pueden dar lugar a reacciones adversas.<sup>330,331</sup> Algunos autores (Buajordet et al.<sup>162</sup>) han estimado que las IF son las responsables de la muerte en un 4% de los pacientes hospitalizados; no obstante las consecuencias clínicas de las IF en pacientes oncológicos es aun muy desconocida (debido

principalmente a la escasez de estudios) y son necesarios más estudios prospectivos en este sentido para poder conocer el valor real y su relevancia en la práctica clínica.

### Factores asociados a la presencia de IF con AO

Existen factores de riesgo, en muchos casos de gran relevancia, que predisponen a los pacientes con cáncer en tratamiento con antineoplásicos orales a desarrollar interacciones medicamentosas. Entre ellos, se incluyen factores como las alteraciones en la absorción por causas fisiológicas, malnutrición, estadio de la enfermedad y diferencias farmacocinéticas.<sup>7</sup>

Al estudiar el papel de algunos factores como el tipo de tumor, la presencia de metástasis, el número de fármacos prescritos, el sexo y la edad, hemos podido apreciar que factores como la edad y sexo, así como el estado avanzado o no de la enfermedad, no constituyen un riesgo a tener en cuenta para la aparición de IF en los pacientes oncológicos en tratamiento con AO de dispensación hospitalaria.

En relación con la edad, los datos publicados son variables. Así, su comportamiento como factor de riesgo es reportado por distintos estudios publicados, que establecen que a mayor edad existe mayor probabilidad de sufrir comorbilidades y que por tanto el número de fármacos prescritos es mayor<sup>15,17,332,333</sup>. Sin embargo, los datos obtenidos en este trabajo concuerdan con los obtenidos por otros autores<sup>14,18</sup>, que establecen que la edad no actúa como factor de riesgo para sufrir IF.

Los estudios que incluyen el sexo como posible factor de riesgo para sufrir IF son muy escasos, destacando el realizado por Ko et al.<sup>17</sup> Los autores mencionados determinan que los varones presentan más riesgo de sufrir IF, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Los datos obtenidos en este estudio de tesis doctoral concuerdan con los obtenidos por Ko et al. siendo los pacientes que presentan IF con AO mayoritariamente hombres (62,50%), sin embargo este resultado no es estadísticamente significativo.

En relación con el tipo de tumor, el estudio realizado permite establecer que existen diferencias significativas en cuanto a la posibilidad de sufrir IF en función del tipo de neoplasia que sufra el paciente. Así, debemos resaltar que hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ), considerándose factor de riesgo el cáncer de pulmón. Esto puede ser debido a la mayor capacidad de interacción que presenta el AO erlotinib (fármaco utilizado en el tratamiento de cáncer de pulmón) y el hecho de que los pacientes en tratamiento con erlotinib presentan un elevado número de fármacos prescritos (valor medio 6,5). Cabe resaltar que todos los pacientes con cáncer de tiroides

presentaron alguna IF en la cual estaba implicado el AO, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

En el estudio realizado también se puede apreciar que los cánceres que afectan al sistema digestivo no constituyen un factor de riesgo para sufrir IF. Este aspecto puede ser debido a que muchos de estos pacientes están en tratamiento con los AO capecitabina e imatinib, caracterizándose éstos grupos de pacientes por ser de los que presentan menos fármacos prescritos por paciente (4,9 y 4,7 respectivamente). Lo mismo ocurre en los pacientes con cáncer del SNC, en tratamiento principalmente con capecitabina.

El estudio realizado revela que los pacientes con cáncer urogenital tienen menos probabilidad de sufrir IF. El valor obtenido no es estadísticamente significativo, sin embargo concuerda con el estudio publicado por van Leeuwen et al.<sup>18</sup> que establece que los pacientes con cáncer genitourinario presentan menor riesgo de sufrir IF. Estos datos contrastan con los obtenidos por otros autores, que destacan el cáncer genitourinario como factor de riesgo de sufrir IF, junto con el cerebral y el ginecológico.<sup>15</sup> Concluyen los autores que, en el caso de pacientes con tumores cerebrales, el mayor riesgo de sufrir IF puede ser debido a que frecuentemente tienen prescritos anticonvulsivantes, los cuales se caracterizan por presentar una elevada capacidad de interaccionar con otros fármacos.

Un aspecto importante en nuestro estudio es el número medio de fármacos prescritos por paciente y su relación con la aparición de IF. En el estudio llevado a cabo el número medio de fármacos que tenían prescritos los pacientes fue de 5,6 (entre un mínimo de 2 y un máximo de 15). En este sentido, son muchos los estudios que demuestran que a mayor número de fármacos prescritos, mayor es el riesgo de sufrir IF.<sup>14,15,18,323,334,335</sup>

Sin embargo, en este trabajo de tesis doctoral no se observó una variación estadísticamente significativa a este respecto. Esto puede ser debido, probablemente, a que en la población seleccionada (pacientes con AO de dispensación hospitalaria), el número de fármacos prescritos era similar. Sin embargo, al analizar las características de la población de estudio podemos apreciar que el número de fármacos prescritos en los pacientes con IF es mayor que en los que no presentaron ninguna (7,1 vs 4,3).

En este sentido, cobra especial relevancia, como aspecto importante a tener en cuenta en la práctica clínica diaria, el seguimiento farmacoterapéutico de las prescripciones de los pacientes oncológicos, con el objetivo de limitar el número de fármacos a aquellos que sean estrictamente necesarios en cada momento.

Un aspecto que en el presente trabajo hemos tenido en cuenta a diferencia de otros estudios publicados, es la presencia de enfermedad avanzada como factor de riesgo para sufrir IF. Así, hemos podido observar que el 56,25% de los pacientes con IF eran metastáticos. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

### Atención farmacéutica en pacientes oncológicos

Actualmente existe la necesidad de desarrollar la atención farmacéutica (AF) como una de las principales actividades profesionales del farmacéutico, en la cual el paciente es el principal beneficiario. La AF adquiere especial relevancia en pacientes oncológicos debido a las características intrínsecas de los mismos, la complejidad de sus tratamientos, el estrecho margen terapéutico de los fármacos utilizados, la necesidad de individualización posológica y la alta gravedad potencial de los errores de medicación. Además, los pacientes con cáncer son pacientes generalmente con una edad avanzada, lo cual es un aspecto importante que les hace más susceptibles a la posibilidad de sufrir PRM.<sup>24</sup>

Otro aspecto importante a tener en cuenta es que los pacientes con cáncer son pacientes polimedicados, siendo varios los estudios que demuestran que existe una asociación directa entre el número de fármacos prescritos y el riesgo de sufrir problemas relacionados con medicamentos.<sup>336, 337, 338</sup>

A pesar de la relevancia y aplicación de los estudios de AF en paciente oncológico, el número de trabajos publicados es reducido y están centrados principalmente en la prevención y detección de Errores de Medicación (EM) en el tratamiento antineoplásico.<sup>19,20,21</sup> A pesar de que la población oncológica se caracteriza por ser un grupo con elevado riesgo de sufrir PRM, son pocos los estudios que investigan PRM y RNM en pacientes con cáncer. Todo ello sin olvidar que la detección precoz de PRM es fundamental para reducir la incidencia de PRM en la población.<sup>339,340</sup>

Debido a la extensa descripción y análisis de las IF llevada a cabo en el trabajo, en el análisis de RNM/PRM se han descrito todos aquellos que fueron detectados en la población de estudio, sin incluir las IF, ya que éstas han sido objeto de estudio exhaustivo en la primera parte de este trabajo. Así, en este trabajo se ha detectado que el 14% de la población de estudio presentaba algún RNM. Entre ellos destacan los RNM de inseguridad no cuantitativa como consecuencia de reacciones adversas a medicamentos.

Uno de los estudios sobre PRM en la población de pacientes mayores con cáncer lo llevaron a cabo Puts et al.<sup>254</sup> en un hospital de Canadá. Este estudio, prospectivo, fue llevado a cabo en pacientes

oncológicos mayores de 65 años, identificándose que el 62,1% de los pacientes presentaban uno o más PRM potencial de cualquier nivel de severidad, y 47,6% presentaban PRM potencial moderado/severo, siendo el PRM potencial mas frecuentemente identificado la contraindicación.

Los resultados obtenidos indican, sin embargo, que los **RNM de contraindicación** detectados (por la prescripción de un fármaco contraindicado en el paciente) suponen un pequeño porcentaje (1,3%). De los RNM de seguridad, 5,6% fueron por duplicidad terapéutica. En el estudio realizado por Riechelmann et al.<sup>15</sup> observaron que el 8% de los pacientes recibían duplicación de medicación, valor similar también al encontrado por los investigadores canadienses (4,9%), los cuales observaron como la duplicidad terapéutica más frecuente detectada fue la de analgésicos/opioides y preparaciones de vitamina D.

Las duplicidades terapéuticas detectadas en este trabajo tuvieron lugar con fármacos antihipertensivos, antiasmáticos y antiácidos. Así, los fármacos implicados fueron valsartán e hidroclorotiazida (antihipertensivos), salbutamol y formoterol (broncodilatadores), omeprazol y lansoprazol (antiácidos). Serían necesarios por tanto, establecer en la práctica diaria sistemas de conciliación de medicación en el momento del ingreso hospitalario, con el objetivo de prevenir duplicidades terapéuticas como las detectadas.

El AO implicado en más RNM es capecitabina, seguido de erlotinib. No se detectó ningún RNM relacionado con los AO abiraterona, gefitinib, imatinib, temozolamida, topotecan y vinorelbina. Así, especial atención habrá que tener en los pacientes en tratamiento con capecitabina y erlotinib, por el elevado potencial de sufrir RNM. En concreto, todos los RNM detectados fueron por efectos adversos de la medicación, por lo que sería necesario implantar sistemas de detección precoz de los mismos en la práctica clínica diaria.

Como podemos ver en el apartado de resultados, al analizar todos los fármacos implicados en los **RNM de necesidad** detectados, apreciamos que los fármacos eran principalmente analgésicos (4 pacientes), antidiabéticos (4 pacientes), laxantes (1 paciente), antidepresivos (1 paciente), anticoagulantes (1 paciente), antiepilépticos (1 paciente), y heparina (1 paciente).

Al analizar los fármacos implicados en los **RNM de seguridad** detectados, observamos que los grupos implicados son: corticoides (en 6 pacientes), antihipertensivos (5 pacientes), antiepilépticos (4 pacientes), quimioterapia intravenosa (3 pacientes), diuréticos (3 pacientes), inhibidores de la bomba de protones (2 pacientes), antiasmáticos (2 pacientes), bifosfonatos (2 pacientes), benzodiacepinas (1 paciente), opiáceos (1 paciente), antidiabéticos (1 paciente) y AINES (1 paciente).

Conocer los fármacos implicados con mayor frecuencia en la aparición de RNM en la población de pacientes oncológicos en tratamiento con AO de dispensación hospitalaria, nos permitirá poder elaborar protocolos para la detección y manejo de los mismos de especial aplicación en el área de



pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalarios. En este sentido, son varios los estudios que indican que los sistemas informáticos serían útiles en el proceso de prescripción con el objetivo de evitar RNM.<sup>341</sup>

Consideramos, no obstante, que son necesarios más estudios sobre AF en pacientes con cáncer en tratamiento con AO, debido a la escasez de los mismos y a que cada vez el número de pacientes con cáncer en tratamiento con AO va en aumento, siendo escaso el conocimiento en este área.

### Utilidad y aplicación de los hallazgos

Los pacientes oncológicos constituyen una población con elevado riesgo de sufrir IF, sin embargo, las consecuencias clínicas de las IF no han sido muy estudiadas. En primer lugar, consideramos que sería necesario conocer la exposición a IF en la población oncológica<sup>285</sup>, y por lo tanto se requieren más estudios en relación a ello que ayuden a manejar y prevenir las IF. Este ha sido uno de los objetivos planteados al iniciar el trabajo de Tesis Doctoral. En este sentido, el uso racional y correcto empleo de los programas informáticos adquieren una especial relevancia en la práctica clínica diaria.<sup>342</sup> Todo ello, junto con la colaboración conjunta de oncólogos, farmacéuticos y personal de enfermería, podría ayudar en la prevención, detección y manejo de las IF aumentando por tanto la calidad de vida de los pacientes oncológicos.

Entre las pautas a seguir con el objetivo de prevenir IF en pacientes con cáncer podemos destacar<sup>343</sup>: reducir el número de medicamentos innecesarios y aquellos con acciones similares, cuando sea apropiado, comenzar con dosis bajas e ir aumentando según las necesidades bajo vigilancia médica, adoptar medidas de seguridad apropiadas como la monitorización de fármacos, monitorizar los efectos adversos, educar a los pacientes sobre la actuación ante signos y síntomas de éstos, favorecer la adherencia a la medicación a través de instrucciones claras y consejo sobre el uso adecuado de la medicación y cuando sea necesario emplear sistemas recordatorios como pastilleros, calendarios, etc.

En relación a estas pautas, los resultados obtenidos en este estudio nos permiten definir la población de pacientes en la cual poder instaurar las mismas. Así, podrían establecerse sistemas de prevención de IF en pacientes en tratamiento con AO que intervienen en un mayor número de IF y que por tanto requerirán una mayor atención (erlotinib, lapatinib, imatinib sorafenib y abiraterona), incluyendo también los pacientes en tratamiento con aquellos fármacos no AO que con más probabilidad pueden producir IF (inhibidores de la bomba de protones y antiácidos, dexametasona, acenocumarol y simvastatina).

La detección activa de IF debería formar parte de la práctica clínica habitual de farmacéuticos y oncólogos, con el objetivo de detectar los eventos adversos con tiempo suficiente para actuar evitándolos o corrigiendo el factor de riesgo.

Uno de los aspectos más difíciles de combatir en la práctica clínica es la polifarmacia <sup>344,345</sup> pero sí debe ser un objetivo general adecuar/revisar la medicación a las necesidades del paciente con el objetivo de aumentar la seguridad del paciente y el uso racional de los medicamentos.

Como hemos podido ver anteriormente, son precisamente los fármacos más utilizados los que pueden provocar efectos adversos de mayor gravedad.<sup>346</sup> Estos fármacos son generalmente los implicados con mayor frecuencia en IF y por tanto podríamos reducir el número de eventos adversos graves minimizando las interacciones con otros fármacos que pueden potenciar su toxicidad. En este sentido, podemos concluir que, de los resultados obtenidos en este trabajo, en lo que se refiere al paciente oncológico en tratamiento con terapia oral, los fármacos que deben ser objeto de mayor seguimiento serían los fármacos del sistema digestivo y metabolismo (especialmente los inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol), fármacos hormonales sistémicos (dexametasona, levotiroxina), fármacos del sistema nervioso (fentanilo, fenitoína, carbamazepina, citalopram), fármacos de la sangre y órganos hematopoyéticos (especialmente acenocumarol), del sistema cardiovascular (amiodarona, amlodipino, simvastatina), antiinfecciosos sistémicos (ciprofloxacino, ketoconazol, fluconazol) y plantas medicinales (hipérico).

La aplicación de bases de datos informatizadas en los sistemas de prescripción hospitalarios constituye una herramienta muy útil con el objeto de prevenir y detectar IF en la práctica diaria.

Estos sistemas han sido diseñados para el screening de IF y se caracterizan por poseer una elevada sensibilidad y escasa especificidad<sup>347</sup>, atendiendo siempre a mejorar la terapéutica del paciente y, finalmente, su calidad de vida. Es cierto que, si se aplican directamente en la práctica clínica (de forma demasiado sistematizada y sin la necesaria supervisión del farmacéutico y/o médico) pueden llevar a alertar sobre un excesivo número de IF y a realizar recomendaciones poco realistas, con el riesgo de rechazo que supone para los prescriptores.<sup>348,349,350</sup>

Existen, no obstante, algunos procedimientos estructurados para incrementar la fiabilidad y efectividad de las alertas mediante métodos basados en la evidencia disponible, que permiten desestimar aquellas IF exclusivamente teóricas (en una proporción de hasta el 78%) y aquellas que no son lo suficientemente relevantes en la clínica como para iniciar acciones de aquellas relevantes que requieren algún tipo de intervención.<sup>351</sup>

Así, adquiere especial importancia la revisión y adaptación de dichas bases de datos por parte de los farmacéuticos con el objetivo de seleccionar las IF relevantes en la práctica clínica diaria consiguiendo una aceptación mucho mayor del sistema de alertas. Algunos estudios han demostrado la eficacia del proceso de adaptación de las bases de datos. Frente al 11% de recomendaciones aceptadas reportada por Weingart<sup>352</sup> y del 9,2% del estudio más reciente de Isaac<sup>353</sup>, Shah y colaboradores obtuvieron una aceptación del 67% de las recomendaciones emitidas a centros de atención primaria elaboradas mediante la creación de una base de datos propia basada en varias fuentes y revisión de la literatura para seleccionar las IF más relevantes en la clínica.<sup>354</sup> Así, como mejora potencial consideramos que podría plantearse la elaboración de una base de datos sobre IF propia o modificada sobre una de las herramientas de screening disponibles en el mercado, reevaluando la relevancia clínica y los grados de gravedad o significación y seleccionar sólo las IF más relevantes, especialmente aquellas en las cuales intervienen los fármacos que producen con mayor frecuencia reacciones adversas graves. Para ello sería necesaria la colaboración conjunta de los profesionales sanitarios con el objetivo de seleccionar las IF más relevantes, mediante su participación activa en sesiones dedicadas a ello. Sería interesante poder incorporar en la base de datos campos que permitan introducir aspectos relevantes de los pacientes como son la presencia de insuficiencia renal, alteraciones de la absorción o el tipo de neoplasia diagnosticada. A ello podrían incorporarse unas áreas de profundización, mediante la incorporación en la base de datos de posibles interacciones con alimentos, así como la detección de alergias medicamentosas.

Junto con la elaboración de una base de datos sobre IF propia se podría realizar una preselección de un número concreto de IF de especial importancia clínica, por prevalencia, gravedad potencial o desconocimiento por los facultativos, que lleve a alertar exclusivamente sobre dichas IF.

Una vez detectadas las IF sería importante realizar recomendaciones y alternativas terapéuticas orientadas a la prevención/manejo de las mismas. Para ello sería necesario establecer un circuito de contacto entre médicos y farmacéuticos de fácil acceso, así como elaborar hojas informativas sobre posibles modificaciones de la prescripción médica.

Los pacientes oncológicos en tratamiento con AO constituyen una población con elevado riesgo de sufrir IF, lo cual adquiere especial importancia si tenemos en cuenta que muchas de ellas son de severidad mayor o moderada. Conocer la terapéutica de los pacientes, los fármacos frecuentemente implicados en las IF y los factores de riesgo son elementos importantes a la hora de establecer sistemas que ayuden a prevenir/manejar las IF. Así, los pacientes con cáncer en tratamiento con AO son susceptibles de beneficiarse de la AF, no sólo en lo referente a las IF sino también en el desarrollo de PRM/RNM frecuentes en este grupo de pacientes como son las reacciones adversas. Este aspecto es especialmente importante si tenemos en cuenta que el número de AO comercializados es cada vez

mayor, y los trabajos publicados en este sentido son muy escasos. Medidas como la incorporación de sistemas informáticos y la colaboración entre médicos y farmacéuticos constituyen un pilar fundamental en la prevención de IF y PRM/RNM en los pacientes oncológicos en tratamiento con AO, aumentando de esta manera la seguridad y calidad de vida de los pacientes con cáncer. Este aspecto adquiere especial relevancia si tenemos en cuenta que la calidad de vida de los pacientes con cáncer se ve afectada en gran medida como consecuencia, no sólo de los tratamientos que reciben, sino también de la enfermedad.



# ***Conclusiones***



## VII. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este trabajo de Tesis Doctoral nos permiten alcanzar las siguientes conclusiones:

1) Los pacientes oncológicos en tratamiento con antineoplásicos orales (AO) constituyen una población susceptible de sufrir interacciones farmacológicas (IF) importantes en las que pueden intervenir, no solo el antineoplásico oral, sino también el resto de medicamentos que el paciente tiene instaurados en la terapéutica. Los resultados obtenidos nos permiten observar que el 46,74% de los pacientes presentan alguna IF, mientras que el 18,89% de la población en estudio presentaron alguna IF en la cual estaba implicado el AO.

2) Referido a la gravedad, el 79,03% de las IF con AO fueron de severidad mayor, mientras que la documentación en la cual se basan las IF detectadas era buena o excelente en un 75% de ellas.

3) Los AO implicados en un mayor número de IF y que por tanto requerirán una especial atención, son erlotinib, lapatinib, imatinib, sorafenib y abiraterona. Lo contrario ocurre con temozolamida, topotecan y gefitinib, los cuales no estaban implicados en ninguna IF en el estudio realizado.

4) En relación con fármacos y grupos terapéuticos implicados en la mayoría de las IF con AO se puede apreciar que la mayor parte son mediadas por fármacos del sistema digestivo y metabolismo, hormonales sistémicos, del SNC, y de la sangre y aparato cardiovascular.

5) Atendiendo a su mecanismo de acción, los AO que producen mayor número de interacciones medicamentosas son los inhibidores de la tirosina quinasa, los cuales interaccionan principalmente con inhibidores de la bomba de protones y antiácidos (especialmente omeprazol), dexametasona, acenocumarol y simvastatina.

6) La mayoría de las IF detectadas han sido de tipo farmacocinético (FC), siendo escasas la mediadas por mecanismos farmacodinámicos (FD) o desconocidos. Son especialmente importantes las interacciones farmacocinéticas que ocurren a nivel de la absorción y metabolismo. Puesto que gran parte de los medicamentos que tienen prescritos los pacientes con cáncer sufren metabolismo hepático, se debe prestar especial atención a las interacciones que ocurren a éste nivel. Cabe destacar



la potencial peligrosidad de la administración conjunta de inhibidores/inductores de CYP3A4 y AO, así como las IF mediadas por anticoagulantes y antiagregantes.

7) Se ha detectado un elevado número de interacciones en la medicación no antineoplásica de los pacientes en estudio. De especial relevancia son las mediadas por antiagregantes y anticoagulantes.

8) En relación con los factores de riesgo se puede concluir que la edad, el sexo, y el estado avanzado o no de la enfermedad no constituyen un riesgo a tener en cuenta para la aparición de IF en los pacientes oncológicos en tratamiento con AO de dispensación hospitalaria. Si se considera el tipo de tumor se aprecian diferencias estadísticamente significativas, considerándose que el cáncer de pulmón constituye un factor de riesgo, a diferencia de lo que ocurre con los cánceres que afectan al sistema digestivo, SNC y urogenital.

No se observó una variación estadísticamente significativa en relación con el número de fármacos prescritos, sin embargo son muchos los estudios que demuestran que a mayor número de fármacos prescritos, mayor es el riesgo de sufrir IF.

9) El 14% de la población de estudio presentaba algún Resultado Negativo de la Medicación (RNM) (sin incluir las IF). Entre ellos destacan los RNM de inseguridad no cuantitativa como consecuencia de reacciones adversas a medicamentos. El AO implicado en más RNM es capecitabina, seguido de erlotinib.

10) Se constata la necesidad de un seguimiento por parte del farmacéutico de la farmacoterapia medicamentosa del paciente oncológico, con el fin de identificar y resolver de forma temprana interacciones medicamentosas y Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM).

# ***Bibliografía***



## VIII. BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Bray F, Shankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002;38(1):99-166.
- <sup>2</sup> Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martinez C; CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 3:iii30-36.
- <sup>3</sup> Doll R, Peto R. The causes of cancer. Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1981;66(6):1138-92.
- <sup>4</sup> De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 7ª. Ed. Filadelfia (PA): Lippincott Company; 2005.
- <sup>5</sup> Kuper H, Boffetta P, Adami HO, et al. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *J Intern Med* 2002;252(3):206-24.
- <sup>6</sup> Blot WJ. Alcohol and cancer. *Cancer Res* 1992;52(7 Suppl):2119-23.
- <sup>7</sup> Moscow JA, Cowan KH. Biology of cancer. En: Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011. Cap 185.
- <sup>8</sup> Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte, año 2012. 31/01/2014. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np830.pdf> (Consulta: 18-02-2014).
- <sup>9</sup> Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr> (Consulta: 17-02-2014).
- <sup>10</sup> Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013;132(5):1133-45.

- <sup>11</sup> Berrocal A. Sociedad Española de Oncología Médica. Cuidados de soporte. Abril 2013. Disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/> (Consulta: 3-6-13).
- <sup>12</sup> Riechelmann RP, Moreira F, Smaletz O, Saad ED. Potencial for drug interactions in hospitalized cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;56(3):286-90.
- <sup>13</sup> Jansman FG, Idzinga FS, Smit WM, de Graaf JC, Coenen JL, Sleijfer DT, Brouwers JR. Classification and occurrence of clinically significant drug interactions with irinotecan and oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Ther* 2005;27(3):327-35.
- <sup>14</sup> van Leeuwen RW, Swart EL, Boven E, Boom FA, Schuitenmaker MG, Hugtenburg JG. Potential drug interactions in cancer therapy; a prevalence study using an advanced screening method. *Ann Oncol* 2011;22(10):2334-41.
- <sup>15</sup> Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(8):592-600.
- <sup>16</sup> Voll ML, Yap KD, Terpstra WE, Crul M. Potential drug-drug interactions between anti-cancer agents and community pharmacy dispensed drugs. *Pharm World Sci* 2010;32(5):575-80.
- <sup>17</sup> Ko Y, Tan SL, Chan A, Wong YP, Yong WP, Ng RC, Lim SW, Salim A. Prevalence of the coprescription of clinically important interacting drug combinations involving oral anticancer agents in Singapore: a retrospective database study. *Clin Ther* 2012;34(8):1696-704.
- <sup>18</sup> van Leeuwen RW, Brundel DH, Neef C, van Gelder T, Mathijssen RH, Burger DM, Jansman FG. Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer* 2013;108(5):1071-8.
- <sup>19</sup> Beckwith MC, Tyler LS. Preventing medication errors with antineoplastics agents, Part I. *Hosp Pharm* 2002;35:511-25.
- <sup>20</sup> Aguirrezabal A, Alvarez M, Yurrebaso MJ, Vilella ML, Elguezabal I, Goikolea FJ, Escobar A. Detección de errores en la prescripción de quimioterapia. *Farm Hosp* 2003;27(4):219-23.

- <sup>21</sup> Serrano Fabiá A, Caveró Rodrigo E, Albert Marí A, Almenar Cubells D, Jiménez Torres NV. Pharmaceutical validation as a process of improving the quality of antineoplastic treatment. J Oncol Pharm Pract 2005;11(2):45-50.
- <sup>22</sup> Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer 2013;132(5):1133-45.
- <sup>23</sup> Guía de práctica clínica sobre cuidados paliativos. Versión resumida. Disponible en: [http://www.guiasalud.es/egpc/cuidadospaliativos/resumida/apartado04/control\\_sintomas02.html](http://www.guiasalud.es/egpc/cuidadospaliativos/resumida/apartado04/control_sintomas02.html) (Consulta: 17-02-2014).
- <sup>24</sup> Canadian Cancer Society/National Cancer Institute of Canada. Canadian cancer statistics, Toronto 2008. Disponible en: <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/> (Consulta:28-03-2013).
- <sup>25</sup> Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PI, Gralla RJ, Borjeson S, Rapoport BL, du Bois A, Tonato M. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity: an update. Support Care Cancer 2005;13(2):80-4.
- <sup>26</sup> DeVita VT. Principles of chemotherapy. En: DeVita VT, Hellman S, Risenberg SA. Cancer principles and practice of oncology. Filadelfia: Lippincott;1982. p. 132-55.
- <sup>27</sup> Izquierdo MA, Paz-Ares L. Quimioterapia: agentes, combinaciones, mecanismos de resistencia, nuevos agentes. En: Cortés-Funés H, Díaz-Rubio E, García-Conde J, et al.,eds. Madrid: Oncología médica. Madrid: Nova Sidonia Oncología-Grupo Aula Médica, SA;1999.p.140-63.
- <sup>28</sup> Picó C. Bases farmacológicas del tratamiento antineoplásico. En: Cortés Funes H, Colomer Bosch, R. Principios del tratamiento oncológico. Publicaciones Permanyer. ISBN: 978-84-92620-17-3. Barcelona, 2009, p. 201-18.
- <sup>29</sup> Real Academia Española. Disponible en: [www.rae.es](http://www.rae.es) (Consulta: 25-03-2013).
- <sup>30</sup> Márquez S, Ifrán SD, Zabala E. Ciclo celular y duplicación del ADN. Disponible en: <http://genomasur.com/lecturas/Guia12a.htm> (Consulta: 3-04-2013).

- <sup>31</sup> Rosell R, Monzó M, Alberola V. Determinants of response and resistance to cytotoxics. *Semin Oncol* 2002;29(1 Suppl 4):110-8.
- <sup>32</sup> Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, Davidson NE, Martino S, Livingston R, Ingle JN, Perez EA, Carpenter J, Hurd D, Holland JF, Smith BL, Sartor CI, Leung EH, Abrams J, Schilsky RL, Muss HB, Norton L. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21(8):1431-9.
- <sup>33</sup> Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005;307(5706):58-62.
- <sup>34</sup> Guillén P, Molina MJ. Qué es, cómo funciona y tipos de quimioterapia. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/guia-actualizada/> (Consulta: 10-04-2013).
- <sup>35</sup> Picó C. Bases farmacológicas del tratamiento antineoplásico. En: Cortés Funes H, Colomer Bosch, R. Principios del tratamiento oncológico. Publicaciones Permanyer. ISBN: 978-84-92620-17-3. Barcelona, 2009.
- <sup>36</sup> León AI, Morales M, Dorta FJ. Fármacos antitumorales (I): alquilantes. En: González-Barín M, Ordoñez A, Feliu J, Zamora P, Espinosa E, De Castro J, eds. *Oncología clínica. 1. Fundamentos y patología general*. 2ª. Ed, Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España, SAU; 1998.p.357-68.
- <sup>37</sup> Disponible en: <http://www.uam.es/departamentos/medicina/farmacologia/> (Consulta: 5-05-2013).
- <sup>38</sup> Arroyo M, De Castro J, Feliu J. Fármacos antitumorales (V):cisplatino y derivados. Otros citostáticos. En: González Barón M, Ordoñez A, Feliu J, Zamora P, Espinosa E, De Castro J, eds. *Oncología clínica.1. Fundamentos y patología general*. 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana de España, SAU;1998p.397-410.
- <sup>39</sup> Guillén Ponce C, Molina Garrido MJ, Carrato Mena A. Cisplatino y análogos. En: *Oncomecum* 2009. E. Díaz-Rubio, P. Pérez Segura, Publicaciones Permanyer, Barcelona, 2009, p. 25-38.

- <sup>40</sup> Chu E, Mota A, Bromberg M, et al. Cisplatin. En: Chu E, DeVita VT eds. Physicians cancer chemotherapy drug manual 2002. 2ª ed. Boston:Jones and Bartlett Publishers;2002.p.99-104.
- <sup>41</sup> Chu E, Mota A, Bromberg M, et al. Carboplatin. En: Chu E, DeVita VT eds. Physicians cancer chemotherapy drug manual 2002. 2ª ed. Boston:Jones and Bartlett Publishers;2002.p.87-91.
- <sup>42</sup> Chu E, Mota A, Bromberg M, et al. Oxaliplatin. En: Chu E, DeVita VT eds. Physicians cancer chemotherapy drug manual 2002. 2ªed. Boston:Jones and Bartlett Publishers;2002.p.278-80.
- <sup>43</sup> Rodríguez García JM, Casado E, Jiménez Gordo A, Rodríguez Salas N. Fármacos antitumorales (IV): antimetabolitos. En: González Barón M, Ordoñez A, Feliu J, Zamora P, Espinosa E, De Castro J, eds. Oncología clínica. 1. Fundamentos y patología general. 2ª ed. Madrid. McGraw-Hill Interamericana de España, SAU;1998.p.391-6.
- <sup>44</sup> Takimoto CH. Topoisomerase interactive agents. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg S, eds. Cancer: principles and practice of oncology. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins;2005.p.375-90.
- <sup>45</sup> Rowinsky EK, Tolcher AW. Antimicrotubule agents. En: DeVita VT, Hellman A, Rosenberg S, eds. Cancer principles and practice of oncology. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins;2005.p.390-416.
- <sup>46</sup> Eisenhauer EA, Vermorken JB. The taxoids. Comparative clinical pharmacology and therapeutic potential. Drugs1998;55(1):5-30.
- <sup>47</sup> HCA International Program. Hormonal therapy for cancer (Health information). Disponible en: <http://hcasaludinternacional.com/your-health/?/32665/> (Consulta: 25-10-13).
- <sup>48</sup> Ciavarella S1, Milano A, Dammacco F, Silvestris F. Targeted Therapies in Cancer. BioDrugs 2010;1;24(2):77-88.
- <sup>49</sup> LaCasse EC1, Mahoney DJ, Cheung HH, Plenchette S, Baird S, Korneluk RG. IAP-targeted therapies for cancer. Oncogene 2008;27(48):6252-75.
- <sup>50</sup> Bild AH, Yao G, Chang JT, Wang Q, Potti A, Chasse D, Joshi MB, Harpole D, Lancaster JM, Berchuck A, Olson JA Jr, Marks JR, Dressman HK, West M, Nevins JR. Oncogenic pathway signatures in human cancers as a guide to targeted therapies. Nature 2006;19;439(7074):353-7.



- <sup>51</sup> Ross JS, Schenkein DP, Pietrusko R, Rolfe M, Linette GP, Stec J, Stagliano NE, Ginsburg GS, Symmans WF, Puzstai L, Hortobagyi GN. Targeted Therapies for Cancer 2004. *Am J Clin Pathol* 2004;122(4):598-609.
- <sup>52</sup> Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2000;103(2):211-25.
- <sup>53</sup> Yarden Y. The EGFR family and its ligand in human cancer: signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer* 2001;37 Suppl 4:S3-8.
- <sup>54</sup> Ritter C, Arteaga C. The EGFR-tyrosine kinase: a promising therapeutic target in solid tumors. *Semin Oncol* 2003;30(1 Suppl 1):3-11.
- <sup>55</sup> Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ Jr, Prager D, Belani CP, Schiller JH, Kelly K, Spiridonidis H, Sandler A, Albain KS, Cella D, Wolf MK, Averbuch SD, Ochs JJ, Kay AC. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the EGF tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003;290(16):2149-58.
- <sup>56</sup> Baselga J, Albanell, Ruiz A, Lluch A, Gascón P, Guillém V, González S, Sauleda S, Marimón I, Tabernero JM, Koehler MT, Rojo F. Phase II and tumor pharmacodynamic study of gefitinib in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(23):5323-33.
- <sup>57</sup> Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabárbara P, Seymour L; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353(2):123-32.
- <sup>58</sup> Burris HA, Hurwitz HI, Dees EC, Dowlati A, Blackwell KL, O'Neil B, Marcom PK, Ellis MJ, Overmoyer B, Jones SF, Harris JL, Smith DA, Koch KM, Stead A, Mangum S, Spector NL. Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of lapatinib (GW572016), a reversible dual inhibitor of EGFR tyrosine kinases, in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas. *J Clin Oncol* 2005;23(23):5305-13.
- <sup>59</sup> Geyer C, Foster F, Lindquist L, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, Jagiello-Gruszfeld A, Crown J, Chan A, Kaufman B, Skarlos D, Campone M, Davidson N, Berger M, Oliva C, Rubin SD, Stein S,

Cameron D. Lapatinib plus capecitabine for HER-2+ advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733-43.

<sup>60</sup> Awada A, Hendlisz A, Gil T, Bartholomeus S, Mano M, de Valeriola D, Strumberg D, Brendel E, Haase CG, Schwartz B, Piccart M. Phase I safety and pharmacokinetics of BAY 43-9006 administered for 21 days on/7 days off in patients with advanced refractory solid tumors. *Br J Cancer* 2005;92(10):1855-61.

<sup>61</sup> Faivre S, Delbaldo C, Vera K, Robert C, Lozahic S, Lassau N, Bello C, Deprimo S, Brega N, Massimini G, Armand JP, Scigalla P, Raymond E. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget TKI, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(1):25-35.

<sup>62</sup> Chow LQ, Eckhardt SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol* 2007;25(7):884-96.

<sup>63</sup> Van Oosterom, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S, Martens M, Webb A, Sciort R, Van Glabbeke M, Silberman S, Nielsen OS; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Safety and efficacy of imatinib in metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase I study. *Lancet* 2001;358(9291):1421-3.

<sup>64</sup> Bleomicina, ficha técnica. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/> (Consulta: 25-10-13).

<sup>65</sup> L-Asparaginasa, ficha técnica. Disponible en: <https://mse.aemps.es/mse/> (Consulta: 25-10-13).

<sup>66</sup> Hydrea ficha técnica. Disponible en: <http://www.seom.org/seomcms/images/> (Consulta: 25-10-13).

<sup>67</sup> Borner M, Scheithauer W, Twelves C, Maroun J, Wilke H. Answering patients' needs: Oral alternatives to intravenous therapy. *Oncologist* 2001;6(Suppl 4):12-16.

<sup>68</sup> Aisner J. Overview of the changing paradigm in cancer treatment: Oral chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64 (supp 5):S4-S7.

<sup>69</sup> Singh BN, Malhotra BK. Effects of food on the clinical pharmacokinetics of anticancer drugs. Underlying mechanism and implications for oral chemotherapy. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(15):1127-56.

- <sup>70</sup> Chan A, Tan SH, Wong C, Yap KY, Ko Y. Clinically Significant Drug-Drug Interactions Between Oral Anticancer Agents and Nonanticancer Agents: A Delphi Survey of Oncology Pharmacists. *Clin Ther* 2009;31:2379-86.
- <sup>71</sup> Jiménez Torres NV, Romero Crespo I, Ballester Solaz M, Albert Marí A, Jiménez Arenas V. Interacción de los antineoplásicos orales con los alimentos: revisión sistemática. *Nutr Hosp* 2009;24(3):260-72.
- <sup>72</sup> Fanggiday JC, Lankheet NA, Beijnen JH, Van Der Westerlaken MM, Staaks GH, Malingré MM. Erlotinib and pantoprazole: a relevant interaction or not?. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70(6):908-11.
- <sup>73</sup> Wong CM, Ko Y, Chan A. Clinically Significant Drug-Drug Interactions Between Oral Anticancer Agents and Nonanticancer Agents: Profiling and Comparison of Two Drug Compendia. *Ann Pharmacother* 2008;42(12):1737-48.
- <sup>74</sup> Abiraterona, ficha técnica. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/docs/es> (Consulta 24-10-2013).
- <sup>75</sup> Sociedad Española de Oncología Médica. Tratamientos biológicos: Qué son y cómo actúan. Abril 2013. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/guia-actualizada/nuevos-tratamientos-biologicos-que-son-y-como-actuan?start=7> (Consulta: 24-10-2013).
- <sup>76</sup> Malet-Martino M, Martino R. Clinical studies of three oral prodrugs of 5-fluorouracil (capecitabine, UFT, S1): a review. *Oncologist* 2002;7(4):288-323.
- <sup>77</sup> Chu E, DeVita VT. Physician's Cancer Chemotherapy Drug Manual 2002. 2ª ed. Boston: Jones and Bartlett Publishers;2002.
- <sup>78</sup> Rivera F, Grávalos C, García-Carbonero R; SEOM (Spanish Society of Clinical Oncology). SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric adenocarcinoma. *Clin Transl Oncol* 2012;14(7):528-35.
- <sup>79</sup> Cassidy J, Saltz L, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Kang Y, Saini JP, Gilberg F, Cunningham D. Efficacy of capecitabine versus 5-fluorouracil in colorectal and gastric cancers: a meta-analysis of individual data from 6171 patients. *Ann Oncol* 2011;22(12):2604-9.

- <sup>80</sup> Hay N. The Akt-mTOR tango and its relevance to cancer. *Cancer Cell* 2005;8(3):179-83.
- <sup>81</sup> Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA 3rd, Baselga J, Gnant M, Hortobagyi GN, Campone M, Pistilli B, Piccart M, Melichar B, Petrakova K, Arena FP, Erdkamp F, Harb WA, Feng W, Cahana A, Taran T, Lebwohl D, Rugo HS. Everolimus Plus Exemestane in Postmenopausal Patients with HR(+) Breast Cancer: BOLERO-2 Final Progression-Free Survival Analysis. *Adv Ther* 2013;30(10):870-84.
- <sup>82</sup> Pazopanib, ficha técnica. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/) (Consulta: 23-10-2013).
- <sup>83</sup> Gollob JA, Ilhem S, Carter C, Kelley SL. Role of Raf Kinase in cancer: therapeutic potential of targeting the Raf/MEK/ERK signal transduction pathway. *Semin Oncol* 2006;33(4):392-406.
- <sup>84</sup> Sunitinib, ficha técnica. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR - Product Information/human/000687/WC500057737.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf) (Consulta: 23-10-2013)
- <sup>85</sup> Agarwala SS, Kirkwood JM. Temozolomide, a novel alkylating agent with activity in the central nervous system, may improve the treatment of advanced metastatic melanoma. *The Oncologist* 2000;5(2):144-51.
- <sup>86</sup> Rowinsky EK. Weekly topotecan: an alternative to topotecan's standard daily x 5 schedule?. *The Oncologist* 2002;7(4):324-30.
- <sup>87</sup> Vandetanib, ficha técnica. Disponible en: <http://ec.europa.eu/health/documents/community> (Consulta: 24-10-2013).
- <sup>88</sup> Vemurafenib, ficha técnica. Disponible en: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120217116713/anx> (Consulta: 24-10-2013).
- <sup>89</sup> Apro MS, Conte P, Esteban González E, Trillet-Lenoir V. Oral vinorelbine: role in the management of metastatic breast cancer. *Drugs* 2007;67(5):657-67.
- <sup>90</sup> Provencio M, Sánchez A, Artal A, Sánchez Torres JM, de Castro J, Dómine M, Viñolas N, Sánchez A, Pérez FJ. Cisplatin plus oral vinorelbine as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a prospective study confirming that the day-8 hemogram is unnecessary. *Clin Transl Oncol* 2013;15(8):659-64.

- <sup>91</sup> Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med Clin (Barc)* 2007;129(1):27-35.
- <sup>92</sup> Baxter K. Stockley interacciones farmacológicas. 3ª ed. Barcelona: S.L. Pharma Editores;2009.
- <sup>93</sup> Hartshorn EA. Drug interaction: 1. General considerations. *Ann Pharmacother* 2006;40(1):116-8.
- <sup>94</sup> Hartshorn EA. Drug interaction: 2. How drugs interact. *Ann Pharmacother* 2006;40(3):542-9.
- <sup>95</sup> Mora-Atorrasagasti O, Lertxundi-etxebarria U, Peral-Aguirregoitia J, Gabilondo-Zelaia I, Domingo-Echaburu S, Martínez-Bengoechea MJ. Mechanism of clinically relevant drug-drug interactions detected by a semi-automatic method. *EJHPPpractice* 2008;14(5):32-6.
- <sup>96</sup> Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Brit J Clin Pharmacol* 2005;61(3):246-55.
- <sup>97</sup> Lin P. Drug interactions and polypharmacy in the elderly. *An Alzheimer Dis Rev* 2003;10-4.
- <sup>98</sup> Curso Interacciones de Medicamentos. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid. Dr.Carlos Raposo Simón, 2008.
- <sup>99</sup> Material didáctico, curso de Interacciones Farmacológicas (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria).
- <sup>100</sup> Aronow WS., Frishman WH, Cheng-Lai A. Cardiovascular drug therapy in the elderly. *Cardiology Rev* 2007;15(4):195-215.
- <sup>101</sup> Pollard JR, Delanty N. Antiepileptic drug interactions. *Lifelong Learning Neurol* 2007;13:91-105.
- <sup>102</sup> Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* 2007;370(9582):185-91.
- <sup>103</sup> Zhou SF, Xue CC, Yu XQ, Li C, Wang G: Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2007;29(6):687-710.

- <sup>104</sup> Calgagno AM, Kim IW, Wu CP, Shukla S, Ambudkar SV: ABC drug transporters as molecular targets for the prevention of multidrug resistance and drug-drug interactions. *Curr Drug Deliv* 2007;4(4):324-33.
- <sup>105</sup> Liu YT, Hao HP, Liu CX, Wang GJ, Xie HG: drugs as CYP 3A4 probes, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev* 2007;39(4):699-721.
- <sup>106</sup> Jana S, Paliwal J. Molecular mechanisms of cytochrome p450 induction: potential for drug-drug interactions. *Curr Protein Pept Sci* 2007;8(6):619-28.
- <sup>107</sup> Reynolds JC. The clinical importance of drug interactions with antiulcer therapy. *J Clin Gastroenterol* 1990;12 Suppl 2:S54-63.
- <sup>108</sup> Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP: interindividual variations in human liver cytochrome P450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270(1):414-23.
- <sup>109</sup> Sandson NB, Armstrong SC, Cozza KL. An Overview of Psychotropic drug-drug interactions. *Psychosomatics* 2005;46(5):464-94.
- <sup>110</sup> Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P, Kreichgauer HP, von Richter O, Zundler J, Kroemer HK. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. *J Clin Invest* 1999;104(2):147-53.
- <sup>111</sup> Sadeque AJ, Wandel C, He H, Shah S, Wood AJ. Increased drug delivery to the brain by P-glycoprotein inhibition. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68(3):231-7.
- <sup>112</sup> Kiang TK, Ensom MH, Chang TK. UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. *Pharmacol Ther* 2005;106(1):97-132.
- <sup>113</sup> Miley MJ, Zielinska AK, Keenan JE, Bratton SM, Radominska-Pandya A, Redinbo MR. Crystal structure of the cofactor-binding domain of the human phase II drug metabolism enzyme UDP-glucuronosyltransferase 2B7. *J Mol Biol* 2007;369(2):498-511.
- <sup>114</sup> Tukey RH, Strassburg C. Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000;40:581-6.

- <sup>115</sup> King CD, Rios GR, Green MD, Tephly TR. UDP glucuronosyltransferases. *Curr Drug Metab* 2000;1(2):143-61.
- <sup>116</sup> Lash LH, Putt DA, Cai H. Drug metabolism enzyme expression and activity in primary cultures of human proximal tubular cells. *Toxicology* 2008;244(1):56-65.
- <sup>117</sup> Horn JR, Hansten PD: Predicting the magnitude of drug interactions: The final frontier. *Pharm Times* 2006:84.
- <sup>118</sup> Riechelmann RP, Saad ED. A systematic review on drug interactions in Oncology. *Cancer Invest* 2006; 24(7):704-12.
- <sup>119</sup> Horn JR, Hansten PD. Drug interaction classification systems. *Pharm Times* 2004:60.
- <sup>120</sup> Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expresión. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99(21):13926-31.
- <sup>121</sup> Langman MJ. Ulcer complications associated with anti-inflammatory drug use. What is the extent of the disease burden?. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;10(1):13-9.
- <sup>122</sup> Ghandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, Seger DL, Shu K, Federico F, Leape LL, Bates DW. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl Med* 2003;348(16):1556-64.
- <sup>123</sup> Johnson MD, Newkirk G, White JR. Clinically significant drug interactions. What you need to know before writing prescriptions. *Postgrad Med* 1999;105(2):193-222.
- <sup>124</sup> Mangués MA. Interacciones farmacocinéticas. Colegio de Farmacéuticos de Barcelona. *Circular Farmacéutica* 1995;10:59-63.
- <sup>125</sup> Romac DR, Albertson TE. Intensive care unit complications. Drug interactions in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 1999;20(2):385-99.
- <sup>126</sup> Drug interactions in general practice. *MeReC Bulletin*. National Prescribing Centre 1999;10:13-6.

- <sup>127</sup> Tanaka E. Clinically important pharmacokinetic drug-drug interactions: role of cytochrome P-450 enzymes. *J Clin Pharm Ther* 1998;23(6):403-16.
- <sup>128</sup> Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther* 1999;24(5):347-55.
- <sup>129</sup> Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998;18(1):84-112.
- <sup>130</sup> García E, Bécares FJ, Bermejo T. Citocromo P-450: bases metabólicas de las interacciones farmacológicas y su importancia clínica. *Farmacéutico Hospitales* 1997;79:46-50.
- <sup>131</sup> Manual de interacciones de los medicamentos, 3ª edición. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 1989.
- <sup>132</sup> Cuenca Boy R. Interacciones farmacológicas. *Farm Clin* 1997;14:664-74.
- <sup>133</sup> Gosney M, Tallis R. Prescription of contraindicated and interacting drugs in elderly patients admitted to hospital. *Lancet* 1984;2(8402):564-7.
- <sup>134</sup> Shinn AF, Shrewsbury RP, Anderson KW. Development of a computerized drug interaction database (MEDICOM) for use in a patient specific environment. *Drug Ing J* 1983;17(3):205-10.
- <sup>135</sup> Weideman RA, Bernstein IH, McKinney WP. Pharmacist recognition of potential drug interactions. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56(15):1524-9.
- <sup>136</sup> Abarca J, Malone DC, Armstrong EP, Grizzle AJ, Hansten PD, Van Bergen RC, Lipton RB. Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. *J Am Pharm Assoc* 2004;44(2):136-41.
- <sup>137</sup> Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M. Drug-drug interactions in oncology: Why are they important and can they be minimized?. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;55(2):117-42.
- <sup>138</sup> Liu WM. Enhancing the cytotoxic activity of novel targeted therapies-is there a role for a combinatorial approach?. *Curr Clin Pharmacol* 2008;3(2):108-17.



- <sup>139</sup> Milano G, Spano JP, Leyland-Jones B. EGFR-targeting drugs in combination with cytotoxic agents: from bench to bedside, a contrasted reality. *Br J Cancer* 2008;99(1):1-5.
- <sup>140</sup> Ohno Y, Hisaka A, Ueno M, Suzuki H. General framework for the prediction of oral drug interactions caused by CYP3A4 induction from in vivo information. *Clin Pharmacokinet* 2008;47(10): 669-80.
- <sup>141</sup> Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption: combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(3):159-68.
- <sup>142</sup> Harmsen S, Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JH. The role of nuclear receptors in pharmacokinetic drug-drug interactions in oncology. *Cancer Treatment Reviews* 2007;33(4):369-80.
- <sup>143</sup> Smith P, Bullock JM, Booker BM, Haas CE, Berenson CS, Jusko WJ. The influence of St. John's wort on the pharmacokinetics and protein binding of imatinib mesylate. *Pharmacotherapy* 2004; 24(11):1508-14.
- <sup>144</sup> Mathijssen RH, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(16):1247-9.
- <sup>145</sup> Riechelmann RP, Zimmermann C, Chin SN, Wang L, O'Carroll A, Zarinehbab S, Krzyzanowska MK. Potential drug interactions in cancer patients receiving supportive care exclusively. *J Pain Symptom Manage* 2008;35(5):535-43.
- <sup>146</sup> Kolesar JM, Johnson CL, Freeberg BL, Berlin JD, Schiller JH. Warfarin-5-FU interaction – a consecutive case series. *Pharmacotherapy* 1999;19(12):1445-9.
- <sup>147</sup> Camidge R, Reigner B, Cassidy J, Grange S, Abt M, Weidekamm E, Jodrell D. Significant effect of capecitabine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4719-25.
- <sup>148</sup> Kinikar SA, Kolesar JM. Identification of a gemcitabine-warfarin interaction. *Pharmacotherapy* 1999;19(11):1331-3.
- <sup>149</sup> Le AT, Hasson NK, Lum BL. Enhancement of warfarin response in a patient receiving etoposide and carboplatin chemotherapy. *Ann Pharmacother* 1997;31(9):1006-8.

- <sup>150</sup> Thompson ME , Highley MS. Interaction between paclitaxel and warfarin. *Ann Oncol* 2003;14(3):500.
- <sup>151</sup> Johnson EJ, MacGowan AP, Potter MN, Stockley RJ, White LO, Slade RR, Reeves DS. Reduced absorption of oral ciprofloxacin after chemotherapy for haematological malignancy. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(5):837-42 .
- <sup>152</sup> Cagnoni PJ, Matthes S, Day TC, Bearman SI, Shpall EJ, Jones RB. Modification of the pharmacokinetics of high-dose cyclophosphamide and cisplatin by antiemetics. *Bone Marrow Transplant* 1999;24(1):1-4 .
- <sup>153</sup> Grossman SA, Sheidler VR, Gilbert MR. Decreased phenytoin levels in patients receiving chemotherapy . *Am J Med* 1989;87(5):505-10.
- <sup>154</sup> Gilbar PJ, Brodribb TR. Phenytoin and fluorouracil interaction. *Ann Pharmacother* 2001;35(11):1367-70 .
- <sup>155</sup> Harvey VJ, Slevin ML, Dilloway MR, Clark PI, Johnston A, Lant AF. The influence of cimetidine on the pharmacokinetics of 5-fluorouracil . *Br J Clin Pharmacol* 1984;18(3):421-30 .
- <sup>156</sup> Orr LE. Potentiation of myelosuppression from cancer chemotherapy and thiazide diuretics. *Drug Intell Clin Pharm* 1981;15(12):967-70.
- <sup>157</sup> Brummett RE. Ototoxicity resulting from the combined administration of potent diuretics and other agents. *Scand Audiol* 1981;14 Suppl :215-24 .
- <sup>158</sup> Riechelmann RP, Del Giglio A. Drug interactions in oncology: how common are they?. *Ann Oncol* 2009;20(12):1907-12.
- <sup>159</sup> Riechelmann RP, Zimmermann C, Chin SN, Wang L, O'Carroll A, Zarinehbab S, Krzyzanowska MK. Potential drug interactions in cancer patients receiving supportive care exclusively. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35(5):535-43.
- <sup>160</sup> Sokol KC, Knudsen JF, Li MM. Polypharmacy in older oncology patients and the need for an interdisciplinary approach to side-effect management. *J Clin Pharm Ther* 2007;32(2):169-75.

- <sup>161</sup> Extermann MYJ, Overcash J, Wallace K et al. Influence of p450-metabolized concomitant medications on toxicity from chemotherapy in older cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:2937a.
- <sup>162</sup> Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med* 2001;250(4):327-41.
- <sup>163</sup> Del Giglio A, Miranda V, Fede A, Nobuo M, Miranda M, Ayres V, Riechelmann RP. Adverse drug reactions and drug interactions as causes of hospital admission in oncology. *J Clin Oncol* 2009 (suppl; abstr e20656).
- <sup>164</sup> Carcelero E, Anglada H, Tuset M, Creus N. Interactions between oral antineoplastic agents and concomitant medication: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12(3):403-20.
- <sup>165</sup> Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med* 2001;250(4):327-41.
- <sup>166</sup> Scripture CD, Sparreboom A, Figg WD. Modulation of cytochrome P450 activity: implications for cancer therapy. *Lancet Oncol* 2005;6(10):780-9.
- <sup>167</sup> Zuccherro FJ, Hogan MJ, Sommer CD. Evaluations of drug interactions. Primera ed. St. Louis, MO: First DataBank; 2001.
- <sup>168</sup> Hilkens PHE, Pronk LC, Verweij J, Vecht CJ, van Putten WL, van den Bent MJ. : Peripheral neuropathy induced by combination chemotherapy of docetaxel and cisplatin. *Br J Cancer* 1997;75(3):417-22.
- <sup>169</sup> Wang H, Li M, Rinchart JJ, Zhang R. Dexamethasone as a chemoprotectant in cancer chemotherapy: hematoprotective effects and altered pharmacokinetics and tissue distribution of carboplatin and gemcitabine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;53(6):459-67.
- <sup>170</sup> Frenia ML, Long KS. Methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drug interactions. *Ann Pharmacother* 1992;26(2):234-7.

- <sup>171</sup> Nozaki Y, Kusuvara H, Endou H, Sugiyama Y. Quantitative evaluation of the drug-drug interactions between methotrexate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the renal uptake process based on the contribution of organic anion transporters and reduced folate carrier. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;309(1):226-34.
- <sup>172</sup> Suzuki K, Doki K, Homma M, Tamaki H, Hori S, Ohtani H, Sawada Y, Kohda Y. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(1):44-9.
- <sup>173</sup> Kanamitsu SI, Ito K, Okuda H, Ogura K, Watabe T, Muro K, Sugiyama Y. Prediction of in vivo drug-drug interactions based on mechanism-based inhibition from in vitro data: inhibition of 5-fluorouracil metabolism by (E)-5-(2-bromovinyl)uracil. *Drug metab Dispos* 2000;28(4):467-74.
- <sup>174</sup> Vetch CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet neurology* 2003;2(7):404-9.
- <sup>175</sup> Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2006;6(7):546-58.
- <sup>176</sup> Elkiran T, Harputluoglu H, Yasar U, Babaoglu MO, et al. Differential alteration of drug-metabolizing enzyme activities after cyclophosphamide/adriamycin administration in breast cancer patients. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2007;29(1):27-32.
- <sup>177</sup> Venturini M, Lunardi G, Del Mastro L, Vannozzi MO, Tolino G, Numico G, Viale M, Pastrone I, Angiolini C, Bertelli G, Straneo M, Rosso R, Esposito M. Sequence effect of epirubicin and paclitaxel treatment on pharmacokinetics and toxicity. *J Clin Oncol* 2000;18(10):2116-25.
- <sup>178</sup> Valero V, Perez E, Dieras V. Doxorubicin and taxane combination regimens for metastatic breast cancer: focus on cardiac effects. *Semin Oncol* 2001;28(4suppl 12):15-23.
- <sup>179</sup> Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol* 2003;2(7):404-9.
- <sup>180</sup> De Jong JA, van der Bol JM, Mathijssen RH, Loos WJ, Mathôt RA, Kitzen JJ, van den Bent MJ, Verweij J. Irinotecan chemotherapy during valproic acid treatment: pharmacokinetic interaction and hepatotoxicity. *Cancer Biol Ther* 2007;6(9):1368-74.

- <sup>181</sup> Armijo JA, Sánchez MB, Campos C, Adín J. The interactions of antiepileptic drugs in oncology practice. *Rev Neurol* 2006;42(11):681-90.
- <sup>182</sup> Liu J, Lee H, Allen C. Formulation of drugs in block copolymer micelles: drug loading and release. *Curr Pharm Des* 2006;12(36):4685-701.
- <sup>183</sup> Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol* 2004;5(8):489-96.
- <sup>184</sup> Antoniou T, Tseng AL. Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(2):111-45.
- <sup>185</sup> Kruijtzter CM, Boot H, Beijnen JH, Lochs HL, Parnis FX, Planting AS, Pelgrims JM, Williams R, Mathôt RA, Rosing H, Schot ME, Van Tinteren H, Schellens JH. Weekly oral paclitaxel as first-line treatment in patients with advanced cancer. *Ann Oncol* 2003;14(2):197-204.
- <sup>186</sup> Stearns V, Johnson MD, Rae JM, Morocho A, Novielli A, Bhargava P, Hayes DF, Desta Z, Flockhart DA. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Ins* 2003;95(23):1758-64.
- <sup>187</sup> Yap KYL., Tay WL, Chui WK, Chan A. Clinically relevant drug interactions between anticancer drugs and psychotropic agents. *European Journal of Cancer Care* 2011;20(1):6-32.
- <sup>188</sup> Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, Skaar T, Storniolo AM, Li L, Araba A, Blanchard R, Nguyen A, Ullmer L, Hayden J, Lemler S, Weinshilboum RM, Rae JM, Hayes DF, Flockhart DA. CYP2D6 Genotype, Antidepressant Use, and Tamoxifen Metabolism During Adjuvant Breast Cancer Treatment. *J Natl Cancer Ins* 2005;97(1):30-9.
- <sup>189</sup> Rochat B. Role of cytochrome P-450 activity in the fate of anticancer agents and in drug resistance. Focus on tamoxifen, paclitaxel and imatinib metabolism. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(4):349-66.
- <sup>190</sup> Dutreix C, Peng B, Mehring G, Hayes M, Capdeville R, Pokorny R, Seiberling M. Pharmacokinetic interaction between ketoconazole and imatinib mesylate (Glivec) in healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;54(4):290-4.

- <sup>191</sup> Swaisland H, Smith RP, Farebrother J, Laight A. The effect of the induction and inhibition of CYP3A4 on the pharmacokinetics of single oral doses of ZD1839 ("Iressa"), a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), in healthy male volunteers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21 (abstract 328).
- <sup>192</sup> Cagnoni PJ, Matthes S, Day TC, Bearman SI, Shpall EJ, Jones RB. Modification of the pharmacokinetics of high-dose cyclophosphamide and cisplatin by antiemetics. *Bone Marrow Transplant* 1999;24(1):1-4.
- <sup>193</sup> de Jonge ME, Huitema ADR, Holtkamp MJ, van Dam SM, Beijnen JH, Rodenhuis S. Aprepitant inhibits cyclophosphamide bioactivation and thiotepa metabolism. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;56(4):370-78.
- <sup>194</sup> de Wit R, Verweij J, Bontenbal M, Kruit WH, Seynaeve C, Schmitz PI, Stoter G. . Adverse effect on bone marrow protection of prechemotherapy granulocyte colony-stimulating factor support. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(19):1393-8.
- <sup>195</sup> Bloomer JC, Baldwin SJ, Smith GJ, Ayrton AD, Clarke SE, Chenery RJ. Characterization of the cytochrome P450 enzymes involved in the in vitro metabolism of granisetron. *Br J Clin Pharmacol* 1994;38(6):557-66.
- <sup>196</sup> Blower PR. 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonists and the cytochrome P450 system: clinical implications. *Cancer J* 2002;8(5):405-14.
- <sup>197</sup> Blum RA, Majumdar A, McCrea J, Busillo J, Orlowski LH, Panebianco D, Hesney M, Petty KJ, Goldberg MR, Murphy MG, Gottesdiener KM, Hustad CM, Lates C, Kraft WK, Van Buren S, Waldman SA, Greenberg HE. Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of ondansetron and granisetron in healthy subjects. *Clin Ther* 2003;25(5):1407-19.
- <sup>198</sup> Tascilar M, de Jong FA, Verweij J, Mathijssen RH. Complementary and alternative medicine during cancer treatment: beyond innocence. *Oncologist* 2006;11(7):732-41.
- <sup>199</sup> Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, Margulies A, Browall M, Magri M, Selvekerova S, Madsen E, Milovics L, Bruyns I, Gudmundsdottir G, Hummerston S, Ahmad

AM, Platin N, Kearney N, Patiraki E. Use of complementary and alternative medicine in cancer patient: a European Survey. *Ann Oncol* 2005;16(4):655-63.

<sup>200</sup> Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000;355(9198):134-8.

<sup>201</sup> Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JH. Herb-Drug interactions in Oncology: focus on mechanisms of induction. *Oncologist* 2006;11(7):742-52.

<sup>202</sup> Brazier NC, Levine MA. Understanding drug-herb interactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12(5):427-30.

<sup>203</sup> van Erp NP, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2009;35(8):692-706.

<sup>204</sup> Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JH. Herb-Drug interactions in Oncology: focus on mechanisms of induction. *Oncologist* 2006;11(7):742-52.

<sup>205</sup> Gratus C, Wilson S, Greenfield SM, Damery SM, Warmington SA, Grieve R, Steven NM, Routledge P. The use of herbal medicines by people with cancer: a qualitative study. *BMC Complement Altern Med* 2009;14;9:14.

<sup>206</sup> Cannabis-In-Cachexia-Study-Group, Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, Ko YD, Schnelle M, Reif M, Cerny T. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer related anorexia-caquexia syndrome: A multicenter, phase II, randomised, Double-Bind, Placebo-controlled clinical trial from the cannabis-in-cachexia-study-group. *J Clin Oncol* 2006; 24(21):3394-400.

<sup>207</sup> Ernst E, Pittler MH. Efficacy of ginger for nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth* 2000;84(3):367.

<sup>208</sup> Lambrecht J, Hamilton W, Rabinovich A. A review of herb-drug interactions: documented and theoretical. *US Pharmacist* 2000;25(8):1.

<sup>209</sup> Kroll DJ. Concerns and needs for research in herbal supplement pharmacotherapy and safety. *J Herb Pharmacother* 2001;1(2):3.

- <sup>210</sup> Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001;61(15):2163-75.
- <sup>211</sup> Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, Bukowski RM, Cunningham D, Dufour P, Graeven U, Lokich J, Madajewicz S, Maroun JA, Marshall JL, Mitchell EP, Perez-Manga G, Rougier P, Schmiegel W, Schoelmerich J, Sobrero A, Schilsky RL. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluoruracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analices from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer* 2004;90(6):1190-97.
- <sup>212</sup> Goodin S. Oral chemotherapy agents: understanding mechanism of action and drug interactions. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64 (9 Suppl 5):S15-24.
- <sup>213</sup> Chan LN. Drug-Nutrient Interactions. En: Shil (Shils) ME, Shike M, Ross Caballero B, Cousins RJ eds. *Modern Nutrition in health and disease*. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.1539-53.
- <sup>214</sup> Zhang L, Strong JM, Qiu W, Lesko LJ, Huang SM. Scientific Perspectives on drug transporters and their role in drug interactions. *Mol Pharm* 2005;3(1):62-9.
- <sup>215</sup> Jefferson JW. Drug and diet interactions: avoiding therapeutics paralysis. *J Clin Psychiatric* 1998; 59 Suppl 16:31-9.
- <sup>216</sup> Couris RR, Tataronis GR, Dallal GE, Blumberg JB, Dwyer JT. Assesment of healthcare professionals' knowledge about warfarin-vitamin k drug-nutrient interactions. *J Am Coll Nutr* 2000;19(4):439-45.
- <sup>217</sup> Tanaka C, Smith T, Kantarjian H, Giles F, Ottmann O, Bhalla K, Grouss K, Sethuraman V, Thomas K, Schran H. Clinical pharmacokinetics (PK) of AMN107, a novel inhibitor of Bcr-Abl, in healthy subjects and patients with imatinib resistant or intolerant chronic myelogenous leukemia (CML) or relapsed/refractory Ph+ acute lymphocytic leukemia (Ph+ALL). *J Clin Oncol* 2006;24(18S):3095 (Abstract 3095).
- <sup>218</sup> Teresi ME, Morgan DE et al. Attitudes of healthcare professionals toward patient counselling on drug-nutrient interactions. *Ann Pharmacother* 1994;28(5):576-80.



- <sup>219</sup> Pronsky Z. Food Medications interactions. 14th ed. Birchrunville, PA: FMI Publications;2006.
- <sup>220</sup> Jiménez Torres NV, Merino San Juan, M, Merino Sanjuán M, Ordovás Baines JP, Casabó Alós V. Interacciones entre alimentos y medicamentos: bases farmacoterapéuticas. Primera edición. Madrid: Ed. Nutricia;1999.
- <sup>221</sup>Thompson ME, Hihhley MS. Interaction between paclitaxel and warfarin. *Ann Oncol* 2003; 14(3): 500.
- <sup>222</sup> Bugat R, Variol P, Roche H, Fumoleau P, Robinet G, Senac I. The effects of food on the pharmacokinetic profile of oral vinorelbine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002;50(4):285-90.
- <sup>223</sup> Valle M, Di Salle E, Jannuzzo MG, Poggesi I, Rocchetti M, Spinelli R, Verotta D. A predictive model for exemestane pharmacokinetics/pharmacodynamics incorporating the effect of food and formulation. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59(3):355-64.
- <sup>224</sup> Kuppens IE, Witteveen PO, Witteveen PO, Schot M, Schuessler VM, Daehling A, Beijnen JH, Voest EE, Schellens JH. Phase I dose- finding and pharmacokinetic trial of orally administered indibulin (D-24851) to patients with solid tumors. *Invest New Drugs* 2007;25(3):227-35.
- <sup>225</sup> Anderson D, Shelley S, Shelley S, Kellett N, Marshall D, Nimmo W. The effect of nateglinide taken with food on gastric emptying rates in healthy subjects. *Clin Therapeutics* 2003;25(6):1722-38.
- <sup>226</sup> Ratain MJ, Cohen EE. The value meal: how to save \$1,700 per month or more on lapatinib. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3397-8.
- <sup>227</sup> The Joint Comisión. Disponible en: [http:// www.jointcommission.org/standard](http://www.jointcommission.org/standard) (Consulta: 25-10-13).
- <sup>228</sup> Jain MK, Heyland D, Dhaliwal R, Day AG, Drover J, Keefe L, Gelula M. Dissemination of the Canadian clinical guidelines for nutrition support: results of a cluster randomised controlled trial. *Crit Care Med* 2006;34(9):2362-9.
- <sup>229</sup> Seres D, Sacks GS, Pedersen CA, Canada TW, Johnson D, Kumpf V. Parenteral Nutrition Safety Practices: Results of the 2003 American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Survey. *J Parenter Enteral Nutr* 2006;30(3):259-65.

- <sup>230</sup> Damle B, Ravandi F, Kaul S, Sonnichsen D, Ferreira I, Brooks D, Stewart D, Alberts D, Pazdur R. Effect of food on the oral bioavailability of UFT and leucovorin in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2001;7(3):517-23.
- <sup>231</sup> Swaisland H, Smith RP, Laight A, Kerr DJ, Ranson M, Wilder-Smith CH, DuvABCChelle T. Single-Dose clinical pharmacokinetic studies of Gefitinib. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(11):1165-77.
- <sup>232</sup> Peters GJ, Noordhuis P, Van Groenigen CJ, Giaccone G, Holwerda U, Voorn D, Schrijvers A, Schornagel JH, Beijnen JH, Fumoleau P, Schellens JH. The Effect of Food on the Pharmacokinetics of S-1 after Single Oral Administration to Patients with Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2004;10(12 Pt 1):4072-6.
- <sup>233</sup> Guidance for Industry. Drug interaction studies-study design, data analysis, and implications for dosing and labelling (Draft Guidance). USA. FDA. September, 2006. Clinical Pharmacology.
- <sup>234</sup> Santos CA, Boullata JL. An approach to evaluating drug-nutrient interactions. *Pharmacotherapy* 2005; 25(12):1789-800.
- <sup>235</sup> Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in Pharmaceutical Care. *Am J Hosp Pharm* 1990;47(3):533-43.
- <sup>236</sup> Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Problemas relacionados con el medicamento: su estructura y función. *Pharm Care Esp* 1999;1(2):127-32.
- <sup>237</sup> El papel del farmacéutico en el sistema de atención de salud. Informe de la Reunión de la OMS Tokio, Japón, 31 de agosto al 3 de septiembre de 1993. Disponible en: <http://www.ops.org.bo/textocompleto/ime9848.pdf> (Consulta: 4-10-2013)
- <sup>238</sup> American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on a standardized method for pharmaceutical care. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53(14):1713-6.
- <sup>239</sup> American Society of Health-System Pharmacists. Draft statement on pharmaceutical care. ASHP Council on Professional affairs. American Society of Hospital Pharmacists. *Am J Hosp Pharm* 1993;50(1):126-8.

- <sup>240</sup> Faus MJ. Atención Farmacéutica como respuesta a una necesidad social. *Ars Pharm* 2000; 41(1):137-43.
- <sup>241</sup> Fernández-Llimós F, Tuneu L, Baena MI, García-Delgado A, Faus MJ. Morbidity and mortality associated with pharmacotherapy. Evolution and current concept of drug-related problems. *Curr Pharm Desing* 2004;10(31):3947-67.
- <sup>242</sup> Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *DICP* 1990;24(11):1093-7.
- <sup>243</sup> Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical Care Practice*. New York: Mc Graw-Hill;1998.
- <sup>244</sup> Faus Dader MJ, Martínez Romero F. La Atención Farmacéutica en farmacia comunitaria: evolución de conceptos, necesidades de formación, modalidades y estrategias para su puesta en marcha. *Pharm Car Esp* 1999;1:52-61.
- <sup>245</sup> Barbero González A, Alfonso Galán T. Detección y resolución de problemas relacionados con medicamentos en la farmacia comunitaria: una aproximación. *Pharm Care Esp* 1999;1(2):113-22.
- <sup>246</sup> Fernández-Llimós F, Martínez Romero F, Faus Dader MJ. Algoritmo de intervención ante un PRM. *Boletín Atención Farmacéutica Comunitaria* 1999;3(4):7-8.
- <sup>247</sup> Álvarez de Toledo F, Dago AM, Eyaralar T. Problemas relacionados con medicamentos. En: *Master de Atención Farmacéutica Comunitaria. Volumen VII*. Valencia. Universidad de Valencia; 1999. p. 15-38.
- <sup>248</sup> Panel de consenso ad hoc. Consenso de Granada sobre Problemas relacionados con Medicamentos. *Pharm Care Esp* 1999;1(2):107-12.
- <sup>249</sup> Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (Universidad de Granada), Grupo de Investigación en Farmacología Aplicada y Farmacoterapia (Universidad de Sevilla), Grupo de Investigación en Farmacología (Universidad de Granada). Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Ars Pharm* 2002;43(3-4):175-84.

- <sup>250</sup> Foro de Atención Farmacéutica. Documento sobre PRM y RNM: conceptos y definiciones. *Farmaceuticos* 2006;315:28-9.
- <sup>251</sup> Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (Universidad de Granada), Grupo de Investigación en Farmacología (Universidad de Granada), Fundación Pharmaceutical Care España, Sociedad Española de Farmacia Comunitaria. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos Asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm* 2007;48(1):5-17.
- <sup>252</sup> Calvo Hernández MV, Alós Albiñana M, Giráldez Deiro J, Inaraja Bobo MT, Navarro Ruiz A, Nicolás Picó J. Bases de la atención farmacéutica en Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp* 2006;30(2):10-3.
- <sup>253</sup> ASHP Council on Professional Affairs. ASHP guidelines on preventing medication errors with antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59(17):1648-68.
- <sup>254</sup> Puts MT, Costa-Lima B, Monette J, Girre V, Wolfson C, Batist G, Bergman H. Medication problems in older, newly diagnosed cancer patients in Canada: How common are they? A prospective pilot study. *Drugs Aging* 2009;26(6):519-36.
- <sup>255</sup> Cavero Rodrigo E, Climente Martí M, Navarro Contestad MC, Jiménez Torres NV. Evaluación de la calidad de dos modelos de atención farmacéutica en pacientes onco-hematológicos. *Farm Hosp* 2007;31(4):231-37.
- <sup>256</sup> Ley 12/2001, de 21 de diciembre, de Ordenación Sanitaria de la Comunidad de Madrid.
- <sup>257</sup> Memoria 2008, área 11 de atención primaria. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite> (Consulta: 1-11-2013).
- <sup>258</sup> Ley 6/2009, de 16 de noviembre, de Libertad de Elección en la Sanidad de la Comunidad de Madrid. (BOCM núm. 274, de 18 de noviembre 2009).
- <sup>259</sup> Memoria del Servicio de Farmacia 2008. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid
- <sup>260</sup> Memoria del Servicio de Farmacia 2009. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

- <sup>261</sup> Memoria del Servicio de Farmacia 2010. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid
- <sup>262</sup> Memoria del Servicio de Farmacia 2011. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid
- <sup>263</sup> Memoria del Servicio de Farmacia 2012. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid
- <sup>264</sup> Hospital Universitario 12 de Octubre, Comunidad de Madrid. Presentación del hospital. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142573301626&language=es&pagename> (Consulta: 15-10-2013).
- <sup>265</sup> Grupo Oncosur Madrid. Disponible en: <http://www.oncosur.org/> (Consulta: 15-10-2013).
- <sup>266</sup> Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Información sobre tipos de cáncer. Disponible en: <http://www.seom.org/> (Consulta: 16-10-2013).
- <sup>267</sup> Resolución 210/10 de la Dirección de Farmacia y Productos Sanitarios por la que se actualiza la relación de medicamentos en el programa de asistencia farmacoterapéutica a pacientes externos en los servicios de farmacia hospitalaria de la Comunidad de Madrid.
- <sup>268</sup> Pardo A, Ruiz M. A. (2002). SPSS 11. Guía para el análisis de datos. Madrid: McGraw-Hill
- <sup>269</sup> Guía de usuario para el manejo de la base de datos Micromedex. Disponible en <http://www.slideshare.net/bvsspa/manual-micromedex>. (Consulta: 14-10-2013).
- <sup>270</sup> WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. ATC. Disponible en [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (Consulta: 4-11-2013).
- <sup>271</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponible en <http://www.whocc.no/atcddd/> (Consulta: 6-5-2013).
- <sup>272</sup> National Cancer Institute. Disponible en <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/tipos/metastatico-respuestas>. (Consulta: 25-11-2013).

- <sup>273</sup> Rancaño I, Rodrigo JA, Villa R, Abdelsater M, Díaz R, Álvarez D. Evaluación de las páginas web en lengua española útiles para el médico de atención primaria. *Aten Primaria* 2003;31(9):575-84.
- <sup>274</sup> Haynes RB. Of studies, syntheses, synopses, summaries, and systems: the "5S" evolution of information services for evidence-based healthcare decisions. *Evid Based Med* 2006;11(6):162-4.
- <sup>275</sup> Web de Información Médica. Disponible en: <http://www.infodoctor.org/rafabravo/> (Consulta: 3-9-2011).
- <sup>276</sup> Fuentes de información farmacoterapéutica accesibles a través de la biblioteca virtual de ciències de la salud de Les Illes Balears. *El Comprimido* 2008;13:4-10.
- <sup>277</sup> Haynes RB. Of studies, syntheses, synopses, summaries, and systems: the «5S» evolution of information services for evidence-based healthcare decisions. *ACP Journal Club* 2006;145(3):A8-A9.
- <sup>278</sup> Juan Carlos Juárez Giménez. Interacciones Farmacológicas mediadas por el Citocromo p-450 en un grupo de pacientes VIH positivos. Disponible en <http://www.tesisenred.net/handle/10803/1622> (Consulta: 27-09-2012).
- <sup>279</sup> Hansten's and Horn's. Drug interactions analysis and management. Vancouver: Applied Therapeutics. 2005.
- <sup>280</sup> Copur MS, Ledakis P, Bolton M, Morse AK, Werner T, Norvell M, Muhvic J, Chu E. An adverse interaction between warfarin and capecitabine: a case report and review of literature. *Clin Colorectal Cancer* 2001;1(3):182-4.
- <sup>281</sup> Janney LM, Waterbury NV. Capecitabine-warfarin interaction. *Ann Pharmacother* 2005;39(9):1546-51.
- <sup>282</sup> Brickell K, Porter D, Thompson P. Phenytoin toxicity due to fluoropyrimidines (5FU/capecitabine): three case reports. *Br J Cancer* 2003;89:615-6.
- <sup>283</sup> Machover D, Schwarzenberg L, Goldschmidt E, Tourani JM, Michalski B, Hayat M, Dorval T, Misset JL, Jasmin C, Maral R, Mathé G. Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5-FU combined with high dose folinic acid: a pilot study. *Cancer Treat Rep* 1982;66(10):1803-7.

- <sup>284</sup> Riechelmann RP, Del Glio A. Drug interactions in oncology: how common are they?. *Ann Oncol* 2009;20(12):1907-12.
- <sup>285</sup> Cheung YT, Yap KY, Chui WK, Chan A. Drug-drug interactions between oral antiepileptics and oral anticancer drugs: implications to clinicians. *Eur Neurol* 2010;64(2):88-94.
- <sup>286</sup> Erlotinib, ficha técnica. Disponible en [www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tarceva/emea-combined-h618es.pdf](http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tarceva/emea-combined-h618es.pdf) (Consulta: 6-09-2012).
- <sup>287</sup> Ter Heine R, Fanggiday JC, Lankheet NA, Beijnen JH, Van Der Westerlaken MM, Staaks GH, Malingré MM. Erlotinib and pantoprazole: a relevant interaction or not?. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70(6):908-11.
- <sup>288</sup> Gefitinib, ficha técnica. Disponible en [www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/iressa/emea-combined-h1016es.pdf](http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/iressa/emea-combined-h1016es.pdf) (Consulta: 6-09-2012)
- <sup>289</sup> Arai S, Mitsufuji H, Nishii Y, Onoda S, Ryuge S, Wada M, Katono K, Iwasaki M, Takakura A, Otani S, Yamamoto M, Yanaihara T, Yokoba M, Kubota M, Katagiri M, Fukui T, Kobayashi H, Yanase N, Hataishi R, Masuda N. Effect of gefitinib on warfarin antithrombotic activity. *Int J Clin Oncol* 2009;14(4):332-6.
- <sup>290</sup> Yoshimura M, Imamura F, Ueno K, Yamamoto S, Igarashi T. Severe myelotoxicity in a combination of gefitinib and vinorelbine. *Lung Cancer* 2004;45(1):121-3.
- <sup>291</sup> Imatinib, ficha técnica. Disponible en [www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/glivec/emea-combined-h406es.pdf](http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/glivec/emea-combined-h406es.pdf) (Consulta: 6-09-2012).
- <sup>292</sup> Bolton AE, Peng B, Hubert M, Krebs-Brown A, Capdeville R, Keller U, Seiberling M. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of imatinib mesylate (Gleevec, STI571) in healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;53(2):102-6.
- <sup>293</sup> Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, Hruska MW, Egorin MJ. Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76(4):323-9.

- <sup>294</sup> Deininger MWN, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1637-47.
- <sup>295</sup> Bilgi N, Bell K, Ananthakrishnan AN, Atallah E. Imatinib and Panax ginseng: a potential interaction resulting in liver toxicity. *Ann Pharmacother* 2010;44(5):926-8.
- <sup>296</sup> Druker B, Talpaz M, Resta D, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, Lydon NB, Kantarjian H, Capdeville R, Ohno-Jones S, Sawyers CL. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344(14):1031-7.
- <sup>297</sup> Fosaprepitant ficha técnica. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document) (Consulta: 6-08-2013).
- <sup>298</sup> de Groot JWB, Zonnenberg BA, Plukker JTM, van Der Graaf WT, Links TP. Imatinib induces hypothyroidism in patients receiving levothyroxine. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78(4):433-8.
- <sup>299</sup> Ross DM. Peripheral neuropathy on imatinib treatment for chronic myeloid leukaemia: suspected adverse drug interaction with amlodipine. *Intern Med J* 2009;39(10):708.
- <sup>300</sup> Lapatinib, ficha técnica. Disponible en: [www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tyverb/emea-combined-h795es.pdf](http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tyverb/emea-combined-h795es.pdf) (Consulta: 9-04-2013).
- <sup>301</sup> Smith DA, Koch KM, Arya NA, Bowen CJ, Herendeen JM, Beelen A. Effects of ketoconazole and carbamazepine on lapatinib pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2009 ;67(4):421-6.
- <sup>302</sup> Teo YL, Saetaew M, Chanthawong S, Yap YS, Chan EC, Ho HK, Chan A. Effect of CYP3A4 inducer dexamethasone on hepatotoxicity of lapatinib: clinical and in vitro evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133(2):703-11.
- <sup>303</sup> Sorafenib, ficha técnica. Disponible en: [www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/](http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/)(Consulta: 24-03-2013).
- <sup>304</sup> Sunitinib, ficha técnica. Disponible en: [www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sutent/emea-combined-h687es.pdf](http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sutent/emea-combined-h687es.pdf) (Consulta: 24-03-2013).



- <sup>305</sup> Temozolamida, ficha técnica. Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/) (Consulta: 24-03-2013).
- <sup>306</sup> Topotecán, ficha técnica. Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR - Product Information/human/000123/WC500051542.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000123/WC500051542.pdf) (Consulta: 24-03-2013).
- <sup>307</sup> Rowinsky EK, Kaufmann SH, Baker SD, Grochow LB, Chen TL, Peereboom D, Bowling MK, Sartorius SE, Ettinger DS, Forastiere AA, Donehower RC .Sequences of topotecan and cisplatin: phase I, pharmacologic, and in vitro studies to examine sequence dependence. J Clin Oncol 1996;14(12):3074-84.
- <sup>308</sup> Navelbine, ficha técnica. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo> (Consulta: 24-03-2013).
- <sup>309</sup> Ahn JB, Ko WK, Lee JG, Shim KY, Jeung HC, Park JO, Yoo NC, Kim BS, Kim SK, Kim SK, Kim JH. Effect of vinorelbine, ifosfamide, and cisplatin combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. Am J Clin Oncol 2000;23(6):622-8.
- <sup>310</sup> Han J. A phase II study of a daily x4 schedule of vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol 2000;30(10):435-39.
- <sup>311</sup> Vassilomanolakis M, Koumakis G, Barbounis V, Demiri M, Pateras H, Efremidis AP. Vinorelbine and cisplatin in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines. Ann Oncol 2000;11(9):1155-60.
- <sup>312</sup> Yano R, Tani D, Watanabe K, Tsukamoto H, Igarashi T, Nakamura T, Masada M. Evaluation of potential interaction between vinorelbine and clarithromycin. Ann Pharmacother 2009;43(3):453-8.
- <sup>313</sup> Bosque E. Possible drug interaction between itraconazole and vinorelbine tartrate leading to death after one dose of chemotherapy. Ann Intern Med 2001;134(5):427.
- <sup>314</sup> Harnicar S. Modification of vincristine dosing during concomitant azole therapy in adult acute lymphoblastic leukemia patients. J Oncol Pharm Pract 2009;15(3):175-82.

- <sup>315</sup> Alós M, Álvarez F, Ausejo M, Baena I, Bonal J, Caelles N *et al.* (2008). Foro de Atención Farmacéutica. Documento de Consenso. Disponible en: [http://www.atencionfarmaceutica-ugr.es/downloads/uploads/Libro%20FORO1-completo-OK\\_200208.pdf](http://www.atencionfarmaceutica-ugr.es/downloads/uploads/Libro%20FORO1-completo-OK_200208.pdf) (Consulta: 15-10-2013).
- <sup>316</sup> Peral Aguirregoitia J., Lertxundi Etxebarria U., Martínez Nengoechea MJ., Mora Arrosagasti O., Franco Lamela E., Gabilondo Zelaia I. Prospective assessment of drug interactions in hospitalised patients using a computer programme. *Farm Hosp* 2007;31(2):93-100.
- <sup>317</sup> Köler GI, Bode-Böger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Böger RH. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000;38(11):504-13.
- <sup>318</sup> Yancik R, Ries LA. Aging and cancer in America. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14(1):17-23.
- <sup>319</sup> Verschraagen M, Kedde MA, Hausheer FH, Van der Vijgh WJF. The chemical reactivity of BNP7787 and its metabolite mesna with the cytostatic agent cisplatin: comparison with the nucleophilic thiosulfate, DDTC, glutathione and its disulfide GSSG. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;51(6):499-504.
- <sup>320</sup> Weingart SN, Brown E, Bach PB, Eng K, Johnson SA, Kuzel TM, Langbaum TS, Leedy RD, Muller RJ, Newcomer LN, O'Brien S, Reinke D, Rubino M, Saltz L, Walters RS. NCCN Task Force Report: oral chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6(Suppl 3):S1-S14.
- <sup>321</sup> Egger SS, Drewe J, Schlienger RG. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58(11):773-8.
- <sup>322</sup> Geppert U, Beindl W, Hawranek T, Hintner H. Drug interactions in clinical practice. A pilot project for quality assurance in prescribing. *Hautarzt* 2003;54(1):53-7.
- <sup>323</sup> Glinborg B, Andersen SE, Dalhoff K. Drug-drug interactions among recently hospitalised patients-frequent but mostly clinically insignificant *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(9):675-81.
- <sup>324</sup> Kehrer DF, Mathijssen RH, Verweij J, de Bruijn P, Sparreboom A. Modulation of irinotecan metabolism by ketoconazole. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3122-9.

- <sup>325</sup> Hallberg P, Martén L, Wadelius M. Possible fluconazole-fentanyl interaction-a case report. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62(6):491-2.
- <sup>326</sup> Ritchie LD, Grant SM. Tamoxifen-warfarin interaction: the Aberdeen hospitals drug file. *BMJ* 1989;298(6682):1253.
- <sup>327</sup> Nakajima M, Genda T, Suehira M, Satoh H, Miki A, Hori S, Saeada Y. Increased anticoagulant activity of warfarin used in combination. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66(5):969-72.
- <sup>328</sup> Shah SR, Martin R, Dowell JE, Ussery SM. Comparison of the 5-fluorouracil-warfarin and capecitabine-warfarin drug interactions. *Pharmacotherapy* 2010;30(12):1259-65.
- <sup>329</sup> Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR, Figg WD. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. *J Clin Oncol* 2004;22(12):2489-2503.
- <sup>330</sup> Laroche ML, Plats D, Charmes JP, Merle L. Relationship between drug-drug interactions and adverse drug effects: a case-control study (abstract). *Drug saf* 2006;29:911-1010.
- <sup>331</sup> Tulner LR, Frankfort SV, Gijsen GJ, van Campen JP, Koks CH, Beijnen JH. Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance. *Drugs Aging* 2008;25(4):343-55.
- <sup>332</sup> Cruciol-Souza JM, Thomson JC. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharm Sci* 2006;9(3):427-33.
- <sup>333</sup> Nobili A, Pasina L, Tettamanti M, Lucca U, Riva E, Marzona I, Monesi L, Cucchiani R, Bortolotti A, Fortino I, Merlino L, Walter Locatelli G, Giuliani G. Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. *J Clin Pharm Ther* 2009;34(4):377-86.
- <sup>334</sup> Herr RD, Caravati EM, Tyler LS, Iorg E, Linscott MS. Prospective evaluation of adverse drug interactions in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1992;21(11):1331-6.
- <sup>335</sup> Beers MH, Storrie M, Lee G. Potential adverse drug interactions in the emergency room. An issue in the quality of care. *Ann Intern Med* 1990;112(1):61-4.

- <sup>336</sup> Viktil KK, Blix HS, Moger TA, et al. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(2):187-95.
- <sup>337</sup> Fick DM, Mion LC, Beers MH, et al. Health outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Res Nurs Health* 2008;31(1):42-51.
- <sup>338</sup> Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, et al. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(10):1516-23.
- <sup>339</sup> Schmader KE, Hanlon JT, Pieper CF, et al. Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly. *Am J Med* 2004;116(6):394-401.
- <sup>340</sup> Pugh MJ, Rosen AK, Montez-Rath M, et al. Potentially inappropriate prescribing for the elderly: effects of geriatric care at the patient and health care system level. *Med Care* 2008;46(2):167-73.
- <sup>341</sup> Yourman L, Concato J, Agostini JV. Use of computer decision support interventions to improve medication prescribing in older adults: a systematic review. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008;6(2):119-29.
- <sup>342</sup> Glassman PA, Simon B, Belperio P, Lanto A. Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using automated drug alerts. *Med Care* 2002;40:1161-71.
- <sup>343</sup> Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(2):121-6.
- <sup>344</sup> Sloane PD, Gruber-Baldini AL, Zimmermann S. Medication undertreatment in assisted living settings. *Arch Intern Med* 2004;164(18):2031-7.
- <sup>345</sup> Avorn J. Polipharmacy. A new paradigm for quality drug therapy in the elderly?. *Arch Intern Med* 2004;164(18):1957-9.
- <sup>346</sup> Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. *BMJ* 2004;329(7456):15-9.

- <sup>347</sup> Vonbach P, Dubied A, Kräkenbühl S, Beer JH. Evaluation of frequently used drug-interaction screening programs. *Pharm World Sci* 2008;30(4):367-74.
- <sup>348</sup> Van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc* 2006;13(2):138-47.
- <sup>349</sup> Abookire SA, Teich JM, Sandige H, Paterno MD, Martin MT, Kuperman GJ, et al. Improving allergy alerting in a computerized physician order entry system. *Proc AMIA Symp* 2000:2-6.
- <sup>350</sup> Raschke RA, Gollihare B, Wunderlich TA, Guidry JR, Leibowitz AI, Peirce JC. A computer alert system to prevent injury from adverse drug events: development and evaluation in a community teaching hospital. *JAMA* 1998;280(15):1317-20.
- <sup>351</sup> Van Roon EN, Flikweert S, le Comte M, Langendijk PNJ, Kwee-Zuiderwijk Wjm, Smits P, Brouwers JRB. Clinical relevance of drug-drug interactions. A structured assessment procedure. *Drug saf* 2005;28(12):1131-9.
- <sup>352</sup> Weingart SN, Coth M, Sands DZ, Aronson MD, Davis RB, Phillips RS. Physicians' decisions to override computerized drug alerts in primary care. *Arch Intern Med* 2003;163(21):2625-31.
- <sup>353</sup> Isaac T, Weissman JS, Davis RB, Massagli M, Cyrulik A, Sands DZ. Overrides of medication alerts in ambulatory care. *Arch Intern Med* 2009;169(3):305-11.
- <sup>354</sup> Shah NR, Seger AC, Seger DL, Fiskio JM, Superman GJ, Blumenfeld B, Recklet EG, Bates DW, Gandhi TK. Improving acceptance of computerized prescribing alerts in ambulatory care. *J Am Med Inform Assoc* 2006;13(1):5-11.

# ***Resumen en inglés***



## IX. RESUMEN EN INGLÉS

### Hospital pharmaceutical care in patients with oral antineoplastic

Cancer patients are particularly susceptible to drug interactions (DIs). It must be highlighted that 60% of all cancer patients are over 65 years of age; consequently, age-related organ dysfunction must be taken into account, along with the fact that over 80% of these individuals have other diseases that also require drugs. In addition to anticancer drugs, these patients also typically receive supportive treatment, antiemetics, analgesics and anticoagulants. On the other hand, many cancer patients use herbal medicines as a treatment method for pain and discomfort.

The combination of elderly age and the high number of drugs prescribed among cancer patients markedly increases the risk of drug interactions (DIs). In turn, this risk is greater because of the existence of pharmacokinetic disorders caused by different factors such as absorption disorders secondary to mucositis and malnutrition, variation of the distribution volume due to a lowering of plasma protein levels and edema, or excretion troubles as a result of liver and kidney dysfunction.

In recent years, many new oral anticancer drugs (OAs) have been marketed. In comparison with the intravenous (i.v.) route, oral treatment offers greater patient comfort and autonomy. In addition, oral therapy reduces the complications and costs associated with the intravenous route. Many of the OAs also present problems in the form of adverse reactions and DIs that are particularly important since these drugs are characterized by a narrow therapeutic margin.

Drug interactions may be of pharmacokinetic (PK), pharmacodynamic (PD) or pharmaceutical nature. Pharmacodynamic interactions affect the mechanism of action of a drug. They may be due to changes in effector organ response, giving rise to synergistic, antagonistic and reinforcement phenomena. Pharmacokinetic interactions in turn imply absorption, distribution, metabolism and/or clearance disorders. Metabolic drug interactions are often mediated by the cytochrome P450 enzyme system. Pharmaceutical interactions in turn occur when two chemically incompatible drugs are mixed before administration, resulting in inactivation of one or both drug substances.

In contrast to the situation with intravenous drugs, DIs at absorption level are particularly important in oral administration, and result in increased or decreased therapeutic efficacy. This is all the more relevant when considering that cytostatic agents typically have a narrow therapeutic margin and few studies have been performed on drug interactions in cancer patients.



The objective of this study is to analyze the potential DIs of OAs among cancer patients in a tertiary hospital. The specific objectives are:

- 1) To describe the interactions of oral antineoplastic drugs dispensed at hospital with other medications that are prescribed for patients diagnosed of cancer.
- 2) To estimate the prevalence, type of interaction and level of severity of Drug Interactions of AO clinically relevant in cancer patients.
- 3) To determinate risk factors associated with the presence of IF with AO.
- 4) To describe the interactions between other common medications prescribed in these patients.
- 5) To detect Drug Related problems and Negative Outcomes associated with medications in this patients.

The study population included 614 patients. The median of age was 63.46 years (22-91). A total of 59.7% were males and 40.3% females.

The distribution of tumors was: gastrointestinal (34.04%), lung (26.71%), CNS (12.54%), gynecological (9.28%), urogenital (7.98%), ENT (4.07%), thyroid (1.30%), tumors of unknown origin (0.98%), and others (3.09%).

46.58% of the patients were diagnosed of metastatic cancer, while 53.42% were diagnosed in less advanced stages of neoplastic disease.

The most frequently prescribed OAs were capecitabine, erlotinib and temozolamide. In turn, gefitinib, topotecan and abiraterone were the least prescribed drugs.

On examining the prescriptions among the cancer patients, the most frequently indicated drugs susceptible to possible DIs were found to be those administered for malignancies of the gastrointestinal and metabolic system, nervous system, cardiovascular system and blood and hematopoietic system. A small percentage of patients used herbal medicines.

The mean number of drugs prescribed per patient was 5.6 (range 2-15), and the mean number of DIs per patient was 0.93 (range 0-9); this parameter included not only DIs with the OA but also with the rest of drug groups (non-OAs).

Of the 614 patients analyzed, 46.74% suffered some DI. 18.57% of the patients developed some DI involving an OA - the drug most commonly involved being erlotinib (61.8%), followed by lapatinib (48.1%). In contrast, temozolamide, topotecan and gefitinib were not implicated in any DIs in the present study.

Regarding the description of the interactions, the great majority of the DIs (93.5%) were pharmacokinetic, while 4.1% were pharmacodynamic interactions. A total of 79.03% of the DIs were rated as severe.

The analysis of the data shows that most cases of DIs involving OAs corresponded to proton pump inhibitors and antacids (especially omeprazole), dexamethasone, acenocoumarol and simvastatin. Other drug substances involved were amiodarone, amlodipine, carbamazepine, ciprofloxacin, citalopram, domperidone, phenytoin, hypericum, fentanyl, levothyroxine, trazodone and ondansetron.

According to the results obtained, the combination of OAs with CYP3A4 inhibitors / inducers is potentially hazardous. This is consistent with the data found in the literature. Therefore, the combination of OAs with other drugs can give rise to increases in the plasma concentration of the OA (as in the combinations dexamethasone-lapatinib, phenytoin-lapatinib, carbamazepine-lapatinib, carbamazepine-erlotinib, phenytoin-erlotinib, hypericum-erlotinib, dexamethasone-sorafenib and carbamazepine-imatinib). In other cases the opposite may occur, i.e., the plasma concentration of the OA decreases (as in the combination ciprofloxacin-erlotinib), or elevations may be observed in the plasma levels of drugs such as fentanyl (lapatinib-fentanyl) - thereby increasing the risk of toxicity, and requiring monitoring the narcotic effects and reduction of the drug dose.

As was seen in our study, many DIs are the result of absorption disorders. Some drugs that alter the pH of the upper gastrointestinal tract, such as proton pump inhibitors and antihistamines, can alter the solubility and bioavailability of certain OAs (erlotinib, gefitinib, lapatinib or sorafenib) thereby lowering their plasma concentrations and therapeutic efficacy. In contrast to the situation observed with intravenous drugs, DIs occurring at absorption level are particularly important in oral administration, and can result in increased or decreased treatment efficacy. This is all the more relevant when considering that cytostatic agents typically have a narrow therapeutic margin.

As can be seen from our data, drug combinations that can cause QT prolongation are frequent. This situation can have fatal consequences, such as torsades de pointes tachycardia (potentially associated to combinations such as lapatinib-trazodone, ciprofloxacin-sorafenib, citalopram-sorafenib, ondansetron-sorafenib).

Consideration is also required of combinations between OAs and anticoagulants, due to potentially serious consequences such as bleeding, as when combining acenocoumarol-erlotinib. Combinations of anticoagulants and OAs such as capecitabine, for example, may alter the anticoagulants effect and cause bleeding secondary to an increase in blood prothrombin-lowering action. In cases of DIs, the effect of anticoagulants drugs must be closely monitored.

Regarding age, gender, and advanced disease, they are not considered risk factors for the appearance of DIs in this study. Considering the type of tumor, we concluded that lung cancer is a risk factor with a statistically significant ( $p < 0.05$ ) result. Although, digestive, urogenital and CNS cancers did not increased this risk.

No statistically significant variation was observed in relation to the number of prescribed drugs, however, many studies show that a greater number of prescribed drugs increase the risk of DIs.

We observed that 14% of the study population presented negative outcomes associated with medication (not including DIs), specially non-quantitative insecurity results as a result of adverse drug reactions. The AO more frequently involved in RNM was capecitabine, followed by erlotinib.

It must be taken into account that DIs in oncological practice are increasingly common, due to the important number of new OAs introduced on the market. This fact, and certain characteristics inherent to cancer patients such as elderly age, polymedication, the presence of comorbidities and altered pharmacokinetic parameters, all contribute to increase the risk of DIs. Knowledge of the DIs with OAs in cancer patients is essential in order to allow adequate prevention and management, and thus to improve patient quality of life.

In conclusion, potential drug interactions and drug related problems are common among cancer patients on treatment with oral antineoplastic drugs, and pharmaceutical care is specially relevant in these patients to follow up their pharmacotherapy and resolve drug interactions and drug related problems earlier.

# ***Anexos***



Anexo I- Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital  
Universitario 12 de Octubre de Madrid



Comité ético de investigación

Hospital 12 de Octubre

(anexo 1)





## Anexo II- Hoja de recogida de datos de los pacientes



## DATOS DE LOS PACIENTES

P A C I E N T E	<b>Número de Historia Clínica:</b>
	<b>Edad (años):</b>
	<b>Sexo :</b> Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/>
	<b>Alergias:</b> NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Especificar: -----

E N F E R M E D A D	<b>Tipo de tumor</b>
	ORL <input type="checkbox"/> Pulmón <input type="checkbox"/> Digestivo <input type="checkbox"/> Ginecológico <input type="checkbox"/> Uro-genital <input type="checkbox"/>
	SNC <input type="checkbox"/> Tiroides <input type="checkbox"/> TOD <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/>
	<b>Presencia de metástasis</b>
	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

T E R A P I A	<b>Número de fármacos por paciente:</b>
	<b>Descripción de los fármacos que toma el paciente (por principio activo) y código ATC al que pertenecen:</b>
	1.                      5.                      9.                      13.
	2.                      6.                      10.                      14.
	3.                      7.                      11.                      15.
	4.                      8.                      12.                      16.

P R M	<b>PRM y RNM detectados en el paciente:</b>
	NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Describir:----- -----



## Anexo III- Hoja de recogida de datos de las Interacciones Farmacológicas



## DATOS DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DETECTADAS EN LOS PACIENTES

G E N E R A L	<b>Existencia de interacción entre los medicamentos que toma el paciente</b>
	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	<b>Número de interacciones por paciente:</b>
	<b>Principios activos entre los que existe interacción:</b>
	<b>Consecuencia de la interacción:</b>

M E C A N I S M O	<b>Naturaleza de la interacción</b>
	Farmacocinética <input type="checkbox"/> Farmacodinámica <input type="checkbox"/> Mecanismo desconocido <input type="checkbox"/>
	<b>Subtipo de interacción:</b>
	<u>Farmacocinéticas:</u> Absorción <input type="checkbox"/> distribución <input type="checkbox"/> metabolismo <input type="checkbox"/> excrección <input type="checkbox"/>
	<u>Farmacodinámicas:</u>
	Agonismo <input type="checkbox"/> antagonismo <input type="checkbox"/> mediada por electrolitos <input type="checkbox"/> toxicidad <input type="checkbox"/>

S E V E R.	<b>Nivel de severidad de la interacción:</b>
	Contraindicado <input type="checkbox"/> mayor <input type="checkbox"/> moderada <input type="checkbox"/> menor <input type="checkbox"/>

D O C.	<b>Documentación:</b>
	Excelente <input type="checkbox"/> buena <input type="checkbox"/> aceptable <input type="checkbox"/>